

REPRESENTACIÓN DE LA DINÁMICA DE VECTORES Y HUMANOS EN UNA EPIDEMIA DE MALARIA MEDIANTE UN MODELO MULTI-AGENTES

ANA MARÍA REYES PARRA

Tesis presentada como requisito parcial para obtener el título de
MAESTRÍA EN INGENIERÍA
AUTOMATIZACIÓN INDUSTRIAL

Director:
Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.
Profesor Asistente

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE INGENIERÍA
BOGOTÁ D. C.
2014

Aprobada por la Facultad de Ingeniería, en
cumplimiento de los requisitos exigidos para
otorgar el título de:

**Maestría en Ingeniería —
Automatización Industrial**

Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.
Director de la Tesis

Martha Quñones
Jurado

Luis Gallego
Jurado

Universidad Nacional de Colombia
Bogotá D. C., Marzo de 2014

RESUMEN

REPRESENTACIÓN DE LA DINÁMICA DE VECTORES Y HUMANOS EN UNA EPIDEMIA DE MALARIA MEDIANTE UN MODELO MULTI-AGENTES

por

ANA MARÍA REYES PARRA

Maestría en Ingeniería en Automatización Industrial

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Director: Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.

Esta tesis presenta un modelo basado en agentes que representa la dinámica de la transmisión de Malaria, considerando factores ambientales, espaciales y la introducción de distintas medidas de control. La presentación del modelo se realiza en dos capítulos: uno relacionado con el desarrollo del modelo de la dinámica de transmisión de la Malaria entre la población de humanos y mosquitos, y otro que describe la representación de medidas de control (IRS - insecticida de acción residual aplicado en interiores, ITN - mosquiteros impregnados con insecticida, drenaje y la introducción de mosquitos modificados genéticamente).

Para el desarrollo del modelo que representa la dinámica de la transmisión de la Malaria, se tuvieron en cuenta aspectos del ciclo de vida del mosquito, la interacción entre mosquitos y humanos, variables ambientales y espaciales. Dentro del ciclo de vida de los mosquitos hembra, la ingestión de sangre es fundamental en el proceso de reproducción, concretamente, para el desarrollo de huevos. Cuando un mosquito pica a un humano, es posible que ocurra la transmisión del parásito si alguno de los individuos se encuentra infectado. Estos fenómenos se representan en el modelo a través de variables que definen una determinada condición de los individuos o agentes del modelo (humanos y mosquitos) y una base de reglas que establece los comportamientos secuenciales que estos siguen. De otro lado, el entorno físico se representó a través de una matriz conformada por un conjunto de unidades fundamentales (parches) que soportan la ubicación de los individuos y condicionan la ejecución de las reglas de comportamiento definidas para los agentes del modelo. Finalmente, variables ambientales como la temperatura y la disponibilidad de reservorios de agua, se representaron como variables del modelo que determinan el tiempo de maduración del mosquito (desarrollo desde la etapa de huevo hasta la etapa adulta) y la cantidad de parches en los que los mosquitos pueden realizar el proceso de oviposición, respectivamente. Para este modelo, se realizaron simulaciones considerando condiciones iniciales endémicas y no endémicas, variaciones ambientales y variaciones espaciales.

De otro lado, para el desarrollo del modelo que incluye medidas de control, se consideraron los efectos sobre la población de mosquitos y sobre las interacciones vector-humano, de la aplicación de estrategias de control tales como: insecticidas de acción residual, mosquiteros tratados con insecticida, drenaje y mosquitos modificados genéticamente. Tanto los insecticidas de acción residual como los mosquiteros tratados con insecticida, se representaron como medidas de control que tienen efectos de repelencia, inhibición de alimentación y toxicidad en la población de mosquitos que entra en contacto con estas medidas de control. La estrategia de drenaje se representó a través de la inhabilitación de parches como lugares para la oviposición, mientras que los mosquitos modificados genéticamente se representaron por medio de un nuevo tipo de agente “mosquito” que es parcialmente incapaz de transmitir el parásito a los humanos. Para este modelo se plantearon escenarios de simulación considerando diferentes condiciones de cobertura y esquemas de aplicación de las medidas de control, acciones integradas de control y estrategias de control incluyendo variaciones ambientales. Finalmente

se presentan los resultados de simulación obtenidos para estos escenarios junto con un análisis de sensibilidad del modelo.

ABSTRACT

AN AGENT-BASED MODEL FOR THE CONTROL OF MALARIA

by

ANA MARÍA REYES PARRA

Maestría en Ingeniería en Automatización Industrial

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Advisor: Fredy Andrés Olarte Dussan, Ph. D.

An agent based model was implemented to represent a Malaria epidemic including control measures. Malaria is a disease caused by parasites and transmitted to humans through bites of female mosquitoes. The proposed model represents the dynamics of humans and mosquito populations in a Malaria epidemic, considering spatial, environmental (temperature and water reservoirs) and biological (gonotrophic cycle and egg maturation) features. In the model, mosquitoes and humans were represented by agents, whereas the landscape was modeled through a grid, which supports movements and agent locations. The model mainly represents the mosquito blood feeding cycle (including reproduction and biting), the transmission of the parasite and the incidence of control strategies such as insecticide treated nets (ITN), indoor residual spraying (IRS), drainage and genetically modified mosquitoes (GMMs). Interactions of mosquito agents with the grid are used to represent the mosquito blood feeding cycle, while interactions among mosquitoes and humans determine the parasite transmission. ITN and IRS affect the contact between humans and mosquitoes, water reservoir drainage strategy reduces the number of mosquito breeding sites and GMMs modify the mosquito population, introducing a new type of mosquito that is impaired for transmission of the parasite. The impact on the Malaria epidemic of these control strategies was tested through model simulations. Control scenarios considering environmental variations and integrated control measures were also evaluated. In all cases, it was possible to determine application conditions in which a control strategy was successful in controlling Malaria transmission. Finally, local and global sensitivity analyses were performed to measure variations in the outcome variables of the model due to changes in model parameter values.

RECONOCIMIENTOS

El autor desea expresar su reconocimiento a:

- Mi familia, por su apoyo constante y acompañamiento a lo largo de mi proceso de formación.
- El profesor Andrés Olarte, por su acompañamiento constante, valiosas enseñanzas, compromiso y dedicación en el desarrollo de este trabajo.
- El profesor Hernando Díaz, por su apoyo en el desarrollo de este proyecto y su compromiso en el trabajo que se realiza en el grupo de investigación.
- La Universidad Nacional de Colombia, que a través de la DIB financió el proyecto de investigación identificado con código 14962, del cual hace parte este trabajo de maestría.
- El Convenio 085/04 suscrito entre el IDEAM y la Facultad de Ingeniería - Sede Bogotá.
- El IDEAM, cofinanciador del trabajo investigativo.

Contenido

Contenido	viii
Lista de Tablas	ix
Lista de Figuras	x
1 Introducción	1
1.1 Planteamiento del Problema	1
1.2 Solución Propuesta	2
1.3 Contenido de la Tesis	2
2 Modelos epidemiológicos y técnicas de control de la Malaria	5
2.1 Panorama de la incidencia de la Malaria	5
2.2 Descripción de la enfermedad y ciclo de vida del parásito	5
2.3 Técnicas para el control de la transmisión de Malaria	7
2.4 Modelos en epidemiología	9
2.5 Resumen del capítulo	14
3 Modelo de mosquitos y humanos de la transmisión de Malaria	15
3.1 Descripción del modelo	15
3.2 Implementación del modelo	16
3.3 Escenarios y resultados de simulación	30
3.4 Resumen del capítulo	41
4 Medidas de control	43
4.1 Descripción del modelo	43
4.2 Implementación de medidas de control en el modelo	45
4.3 Escenarios y resultados de simulación	48
4.4 Análisis de sensibilidad	64
4.5 Resumen del capítulo	71
5 Conclusiones y Trabajo Futuro	73
5.1 Resumen	73
5.2 Conclusiones	74
5.3 Aportes Originales	75
5.4 Trabajo Futuro	75
A Herramienta de simulación del modelo	77
Bibliografía	79

Lista de Tablas

3.1	Atributos de los mosquitos	17
3.2	Atributos de los humanos	17
3.3	Tiempo de desarrollo (en días) de los estadios del mosquito <i>Anopheles gambiae</i>	22
3.4	Parámetros del modelo	30
4.1	Efectos de insecticidas sobre los mosquitos	44
4.2	Proporción de genotipos que surgen del cruce entre un mosquito transgénico homocigoto y uno transgénico heterocigoto	47
4.3	Proporción de genotipos en el proceso de reproducción	48
4.4	Escenarios de Control con IRS	49
4.5	Escenarios de Control con ITN	51
4.6	Escenarios de Control con Drenaje	53
4.7	Escenarios de Control con Mosquitos Transgénicos	55
4.8	Estrategias de control y variaciones ambientales	61
4.9	Estrategias Integradas de Control	62
4.10	Conjunto de parámetros para el desarrollo del análisis de sensibilidad	70
4.11	Matriz LHS obtenida para un escenario sin control	70
4.12	Resultados Análisis PRCC	72
A.1	Tiempo de ejecución del modelo de prueba en Netlogo y Repast	78

Lista de Figuras

2.1	Ciclo del parásito causante de la malaria	6
3.1	Ciclo de alimentación y reproducción del mosquito	16
3.2	Algoritmo de ejecución del modelo de humanos y vectores	19
3.3	Regiones de distribución de parches en la grilla	20
3.4	Algoritmo de ejecución del ciclo de alimentación y reproducción del mosquito (tarea del mosquito)	22
3.5	Algoritmo de ejecución de la actividad de “apareamiento” del mosquito	23
3.6	Algoritmo de ejecución de la actividad “picar humano”	24
3.7	Algoritmo para evaluar el contacto humano-vector	26
3.8	Algoritmo de la actividad “oviponer” del mosquito	27
3.9	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto endémico	31
3.10	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto libre de la enfermedad	32
3.11	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de una condición endémica y variando periódicamente la cantidad de parches de agua	33
3.12	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de una condición endémica y variando periódicamente la temperatura	33
3.13	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto libre de la enfermedad y variando periódicamente la cantidad parches de agua	34
3.14	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto libre de la enfermedad y variando periódicamente la temperatura	35
3.15	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando una distribución de asentamientos humanos en la región central de la grilla y parches de agua rodeando el perímetro de esta región	36
3.16	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando una distribución aleatoria de asentamientos humanos y reservorios de agua	36
3.17	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando una distribución aleatoria de reservorios de agua y una ubicación de asentamientos humanos en la región central de la grilla	37
3.18	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en el caso en que los parches de agua son adyacentes a los asentamientos humanos	38
3.19	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en el caso en que los parches de agua se encuentran a dos parches de distancia de los asentamientos humanos	39
3.20	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en el caso en que los parches de agua se encuentran a cuatro parches de distancia de los asentamientos humanos	39
3.21	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando condiciones ambientales de Turbo, Antioquia	40
3.22	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando condiciones ambientales de Puerto Berrio, Antioquia	40
4.1	Dinámica de transmisión de Malaria en un escenario con aplicación continua de IRS, cobertura del 50 % y usando Bendiocarb como insecticida.	49
4.2	Proporciones finales de humanos susceptibles e infectados en escenarios con IRS.	50

4.3	Proporciones finales de humanos susceptibles e infectados en escenarios con ITN.	52
4.4	Proporciones finales de humanos susceptibles e infectados en escenarios con drenaje. . . .	53
4.5	Dinámica de transmisión de Malaria en un escenario con aplicación periódica de la estrategia de drenaje, con una cobertura del 80 %.	54
4.6	Dinámica del proceso de invasión en un escenario con mosquitos transgénicos en el que homocigotos y heterocigotos son más aptos.	55
4.7	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con mosquitos transgénicos en el que homocigotos y heterocigotos son más aptos.	56
4.8	Dinámica del proceso de invasión en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los homocigotos son más aptos.	57
4.9	Dinámica del proceso de invasión en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los heterocigotos son más aptos.	57
4.10	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los heterocigotos son más aptos.	58
4.11	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los heterocigotos son más aptos y la infectividad relativa corresponde al 18 %.	59
4.12	Dinámica de transmisión de Malaria en la población de mosquitos en un escenario con aplicación de ITN y variando los reservorios de agua.	60
4.13	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con aplicación de ITN y variando los reservorios de agua.	60
4.14	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con aplicación de ITN, IRS y drenaje.	63
4.15	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con introducción de GMMs y aplicación de IRS en el año 0.7.	64
4.16	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con introducción de GMMs en el año 0.7 e inclusión de ITN en el año 3.	65
4.17	Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con introducción de GMMs en el año 3 y drenaje en el año 0.7.	65
4.18	Análisis de sensibilidad local.	67
4.19	Espacio de muestra de dos parámetros.	68
4.20	Histogramas de frecuencia de los valores de los parámetros.	69

Capítulo 1

Introducción

1.1 Planteamiento del Problema

La Malaria es una enfermedad tropical ocasionada por el parásito *Plasmodium* y transmitida a humanos a través de picaduras de mosquitos hembra del género *Anopheles*. De acuerdo con el último reporte de la Organización Mundial de la Salud, en el 2010 se produjeron cerca de 660.000 muertes debido a esta enfermedad [69]. La mayoría de casos reportados ocurren en zonas en las que la Malaria aún es endémica pese a las distintas estrategias de control formuladas para reducir la incidencia de la enfermedad. Estas estrategias incluyen: insecticidas, medicamentos, larvicidas, mosquiteros tratados con insecticida y drenaje de los sitios de reproducción de los mosquitos [26, 69]. Actualmente, el uso de insecticidas con acción residual en interiores (IRS - indoor residual spraying) junto con mosquiteros tratados con insecticida (ITN - insecticide treated nets) son las medidas de control más comunes contra la Malaria [68]. Estas medidas se encuentran orientadas principalmente a disminuir el contacto humano-vector y a reducir la población de mosquitos. Durante la última década, se han propuesto estrategias alternativas para modificar la población de mosquitos mediante el desarrollo de mosquitos modificados genéticamente que son incapaces de transmitir el parásito *Plasmodium berghei* [26]. De esta manera, la introducción de mosquitos modificados genéticamente en la población de mosquitos silvestres podría considerarse como una nueva estrategia para el control de la Malaria.

De otro lado, el modelamiento en epidemiología se ha convertido en una herramienta útil para comprender la dinámica de distintas enfermedades. Dentro del contexto de la Malaria, existen una gran cantidad de modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias que representan la dinámica de transmisión del parásito en poblaciones de humanos y mosquitos. En la primera década del siglo XX, Ronald Ross desarrolló el primer modelo matemático de la Malaria en el que se establecía una relación cuantitativa entre la cantidad de mosquitos y la incidencia de la Malaria en humanos [40]. Desde ese momento, se han propuesto varios modelos como una extensión del modelo clásico de Ross. Estos modelos incluyen nuevos elementos como el periodo de latencia en el parásito y en el humano, condiciones de susceptibilidad de acuerdo a variaciones en grupos de edad de humanos, inmunidad adquirida, heterogeneidad genética del huésped y el parásito, entre otros [47]. Pese a que los modelos determinísticos basados en ecuaciones diferenciales han sido ampliamente empleados para representar la dinámica de sistemas, incluyendo la dinámica en enfermedades como la Malaria, su uso es limitado en la representación de sistemas complejos, particularmente en los que incluyen variaciones ambientales y espaciales [42].

Los modelos basados en agentes (ABM, por sus siglas en inglés) constituyen una alternativa a los modelos matemáticos para la representación de fenómenos complejos. Los ABMs son modelos estocásticos que permiten describir las interacciones entre individuos que siguen una serie de reglas dentro de un entorno específico [10]. Los modelos basados en agentes han sido empleados en distintas áreas para representar elementos relacionados con el mercado de valores, cadenas de suministro, la amenaza de guerra biológica, la respuesta inmune en humanos, el crecimiento y decaimiento de civi-

lizaciones, entre otros [45]. Particularmente, en el ámbito epidemiológico los ABMs se han empleado para representar la dinámica del dengue, chagas, esquistosomiasis, malaria y otras enfermedades [7].

Un modelo basado en agentes puede constituir una herramienta útil para la evaluar el efecto sobre la transmisión de la Malaria al incluir medidas de control, bajo condiciones ambientales y espaciales específicas, que son difíciles de considerar a través de un enfoque matemático.

1.2 Solución Propuesta

Con el fin de representar la dinámica de transmisión de la Malaria, considerando factores espaciales, ambientales y diferentes medidas de control, se desarrolló un modelo basado en agentes. Para la implementación de este modelo se llevaron a cabo los siguientes pasos:

1. Revisión bibliográfica de temáticas relacionadas con Malaria, medidas de control, mosquitos modificados genéticamente (mosquitos transgénicos), modelos epidemiológicos, modelos basados en agentes, modelos basados en agentes sobre Malaria, plataformas para la implementación y simulación de modelos basados en agentes, y métodos para realizar análisis de sensibilidad en modelos basados en agentes.
2. Análisis y selección de los parámetros a incluir en el modelo, a partir de la revisión de modelos determinísticos de Malaria, modelos basados en agentes e investigaciones sobre mediciones experimentales de parámetros relacionados con aspectos biológicos del mosquito, incidencia de medidas de control sobre la población de mosquitos y elementos epidemiológicos en zonas de alta transmisión de Malaria.
3. Implementación del modelo incluyendo los parámetros identificados previamente al analizar los factores espaciales, ambientales y epidemiológicos, relevantes en la dinámica de la Malaria.
4. Simulación del modelo bajo distintas condiciones espaciales y ambientales. Evaluación de medidas de control como el uso de insecticidas de acción residual (IRS), mosquiteros tratados con insecticida (ITN), estrategias de drenaje e introducción de mosquitos modificados genéticamente.
5. Identificación de los parámetros más determinantes en el modelo por medio de análisis de sensibilidad local y global.

A través del modelo desarrollado es posible evaluar el efecto sobre la dinámica de transmisión de la Malaria al incluir estrategias de control bajo condiciones espaciales y ambientales específicas. Adicionalmente, es posible considerar variaciones en los esquemas de aplicación de las distintas medidas de control implementadas. Estas variaciones pueden incluir cambios en la cobertura y periodicidad (IRS, ITN y drenaje), efectividad del insecticida empleado (ITN e IRS), distintos niveles de adaptabilidad en los mosquitos y diferentes grados de resistencia a la transmisión del parásito en el caso de considerar la introducción de mosquitos transgénicos como estrategia de control.

1.3 Contenido de la Tesis

En este documento se describe el desarrollo de un modelo basado en agentes que representa la dinámica de transmisión de la Malaria incluyendo medidas de control. A lo largo de los capítulos de este documento, se presentan los elementos considerados para el desarrollo del modelo, se describe la implementación del mismo y se muestran los resultados de simulación obtenidos. En el primer capítulo se realiza una breve descripción sobre la problemática de la Malaria y se presenta el modelo desarrollado como una herramienta para representar la transmisión de esta enfermedad y evaluar a través de simulaciones estrategias de control. En el segundo capítulo, se presenta la información más relevante respecto a la Malaria, medidas de control y el estado del arte de modelos epidemiológicos. En el tercer capítulo, se describe el desarrollo del modelo de humanos y mosquitos en la dinámica de la transmisión de la Malaria, incluyendo variables espaciales y ambientales. Adicionalmente, en este capítulo se muestran los resultados de simulación obtenidos de este modelo. En el cuarto capítulo, se

describe la implementación de medidas de control en el modelo presentado en el tercer capítulo y se muestran los resultados de simulación obtenidos en distintos escenarios de control. En la sección final del cuarto capítulo, se describe la metodología empleada para desarrollar el análisis de sensibilidad de los parámetros del modelo y se presentan los resultados obtenidos tras realizarlo. Finalmente, en el último capítulo se resaltan los resultados más importantes obtenidos tras el desarrollo de este trabajo de investigación y se señalan los elementos que podrían considerarse como trabajo futuro.

Capítulo 2

Modelos epidemiológicos y técnicas de control de la Malaria

Este capítulo presenta una descripción de la Malaria y de los diversos métodos de control empleados para detener la propagación de esta enfermedad. También se muestra un panorama general de la incidencia de la Malaria a nivel mundial y en Colombia. Adicionalmente se aborda la temática relacionada con modelos en epidemiología y se exponen generalidades de algunas de las herramientas más comunes para la representación de epidemias, tales como los modelos matemáticos y los modelos basados en agentes. Finalmente se muestran aplicaciones de los modelos basados en agentes en la representación de la Malaria.

2.1 Panorama de la incidencia de la Malaria

La Malaria es una de las enfermedades tropicales que mayor impacto genera en términos de mortalidad y morbilidad en el mundo. Esta enfermedad es la causa de la muerte de más de un millón de personas anualmente y constituye un riesgo para 3200 millones de personas que viven en 107 países y territorios [69]. En algunos países la incidencia de la malaria es tan grande que prácticamente todos los niños la han padecido durante el primer año de vida [69]. Actualmente, se estima que más de la mitad de la humanidad puede contraer esta enfermedad y que por efecto de diversos fenómenos asociados con el cambio climático, el número de víctimas podría aumentar en los próximos años [11].

Aunque las estadísticas a nivel mundial sobre Malaria son preocupantes, el panorama es aún más grave para países asiáticos, africanos y latinoamericanos, que son los más afectados por la enfermedad. En América existe un riesgo de transmisión considerable en nueve países que comparten la selva amazónica y ocho países de la región de América Central y el Caribe [69]. Colombia es uno de estos países, en donde se considera la Malaria como un problema de salud pública. Entre 18 y 25 millones de personas se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad, especialmente en regiones como la costa del Pacífico, Urabá, Orinoquía, río Cauca bajo y río Sinú alto [1].

2.2 Descripción de la enfermedad y ciclo de vida del parásito

Algunas enfermedades no se transmiten directamente entre humanos, sino que requieren de un agente adicional denominado vector, que permita completar el ciclo de transmisión de un organismo patógeno. La Malaria hace parte de este grupo de enfermedades que se conoce como transmitidas por vector. En la Malaria, el vector que transmite el parásito *Plasmodium* (causante de la infección) es el mosquito hembra del género *Anopheles*. Existen cuatro variedades del parásito *Plasmodium* que infectan a humanos: *P. malarie*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum*, siendo este último el causante del mayor número de muertes. De otro lado, aproximadamente 40 especies del mosquito *Anopheles* transmiten los cuatro tipos de parásito, siendo la especie *Anopheles gambiae* una de las más reconocidas por

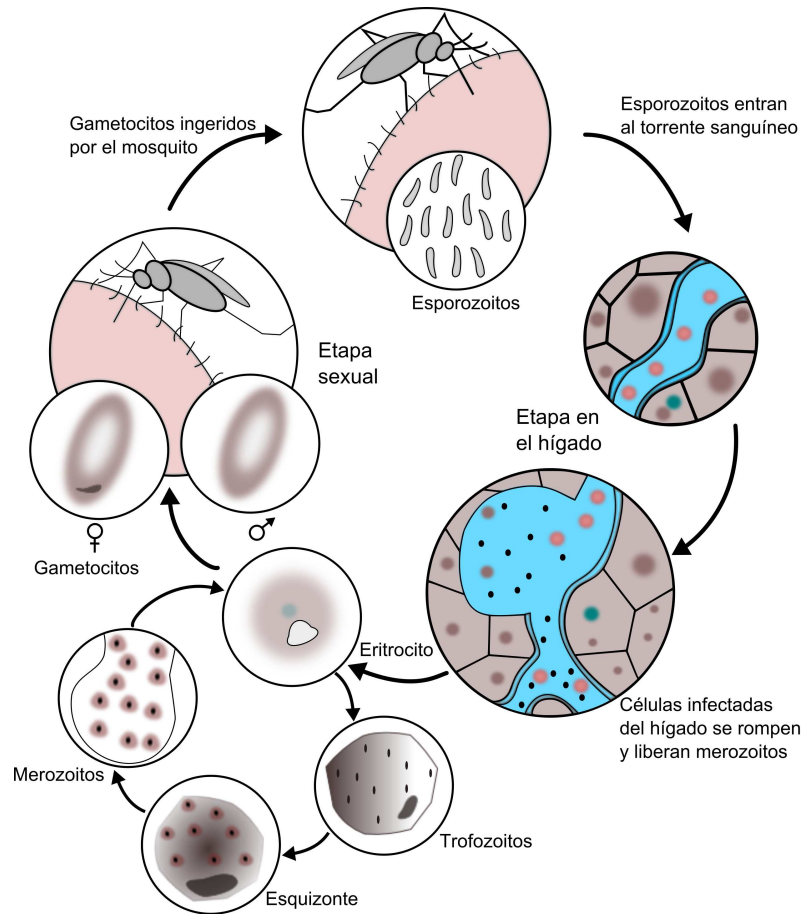


Figura 2.1: Ciclo del parásito causante de la malaria

transmitir el parásito *Plasmodium falciparum* [18].

El ciclo de transmisión del parásito del mosquito al humano, inicia cuando un mosquito infectado (portador de esporozoitos del parásito en sus glándulas salivares) pica a un humano. Una vez el mosquito pica, los esporozoitos del parásito se alojan en el organismo humano y se reproducen en las células hepáticas, en donde se generan rupturas de las mismas y se liberan merozoitos. Estos últimos ingresan al torrente sanguíneo infectando eritrocitos y continuando su reproducción, dando lugar a trofozoitos, merontes y merozoitos.

Los merozoitos pueden llegar a transformarse en gametocitos y es en este punto donde termina el ciclo de reproducción del parásito en el humano [5]. El ciclo continúa cuando un mosquito no portador adquiere gametocitos a través de la picadura a un individuo que porta el parásito, con lo que se inicia la fase de reproducción sexual del *Plasmodium*. Con la unión de los gametos en el intestino del mosquito, la formación del huevo y de Ooquistes, que se dividen y dan origen a esporozoitos, se inicia el ciclo de transmisión del parásito del vector al humano nuevamente [38]. Ver figura 2.1.

Cuando el parásito se encuentra en el cuerpo humano, se multiplica en el hígado e infecta los glóbulos rojos de la sangre. Entre 10 y 15 días después de que un humano es picado e infectado con el parásito, suelen presentarse los primeros síntomas que pueden incluir dolor de cabeza, fiebre y vómito. Esta enfermedad puede ser mortal si la persona infectada no recibe un tratamiento oportuno y adecuado [2].

2.3 Técnicas para el control de la transmisión de Malaria

Las herramientas para el control de la Malaria incluyen principalmente medidas antiparasitarias y estrategias para el control de la población de vectores [2]. Dentro de las medidas antiparasitarias se encuentran los medicamentos y el uso potencial de vacunas, mientras que las estrategias para el control de la población de vectores contemplan el uso de insecticidas de acción residual en interiores (IRS - indoor residual spraying), mosquiteros tratados con insecticida (ITN - insecticide treated nets), uso de larvicidas y eliminación de sitios de reproducción de los mosquitos [26, 68]. Adicionalmente, en los últimos años se han propuesto técnicas innovadoras para el control de la población de vectores, orientadas fundamentalmente al desarrollo de mosquitos transgénicos y síntesis de nuevos insecticidas, repelentes y atrayentes [26].

Medidas antiparasitarias

Las estrategias antiparasitarias contemplan medidas aplicadas directamente en humanos, ya sea para el manejo de la enfermedad en un humano infectado o para la prevención del desarrollo de la enfermedad en un humano que pueda infectarse. Los medicamentos y vacunas son consideradas como medidas antiparasitarias.

Los medicamentos atacan etapas particulares en la vida del parásito para detener el desarrollo y propagación del mismo en el humano. Durante varios años los medicamentos han sido efectivos para el tratamiento de la Malaria, sin embargo tras su uso prolongado, el parásito empieza a presentar resistencia hasta el punto que el medicamento se hace insuficiente para el manejo de la enfermedad. Debido a la resistencia progresiva que presenta el parásito, ha sido necesaria la síntesis frecuente de nuevos medicamentos que son temporalmente efectivos para tratar a las personas infectadas con Malaria [67].

Medicamentos tradicionales para el tratamiento de la Malaria como la cloroquina y la amodiaquina destruyen los parásitos en la etapa asexual en la sangre del humano, mientras que medicamentos como la sulfadoxinapirimetamina y la primaquina reducen los gametocitos en la sangre, haciendo a la persona tratada incapaz de transmitir el parásito a un mosquito susceptible [26]. De otro lado, existen algunos medicamentos a base de *Artemisina* que se emplean para controlar la infección [38]. Estos tratamientos suelen ocasionar efectos secundarios y no evitan futuras infecciones.

Recientemente se han desarrollado medicamentos como el arteméter, arteéter y el artesunato, que producen una rápida eliminación de la parasitemia. Estos medicamentos derivados de la *Artemisina*, son eficaces para atacar la infección en etapas de desarrollo en la sangre y los gametocitos de los parásitos [26]. Pese a la existencia de medicamentos más eficaces para el tratamiento de la Malaria, la administración masiva de medicamentos no se considera una medida eficiente para la eliminación de la misma. Sin embargo, en áreas con bajos índices de transmisión, la administración de fármacos que permitan tratar la enfermedad y proporcionar efectos profilácticos para prevenir la reinfección por un período de tiempo, puede resultar eficaz en la reducción de la transmisión de la Malaria [30].

Además de los medicamentos, las vacunas también son consideradas como medidas antiparasitarias preventivas para impedir la infección y transmisión del parásito a los humanos. El desarrollo de una vacuna eficaz contra la Malaria ha sido una tarea larga y difícil. Hasta el momento ninguna de las vacunas sintetizadas ha logrado alcanzar la etapa de producción comercial [53]. Sin embargo, los científicos persisten en el desarrollo de una vacuna eficaz contra la Malaria y trabajan en la síntesis de distintos tipos de vacunas que atacan diversas etapas del parásito. Existen vacunas pre-eritrocíticas, vacunas que actúan en etapas de desarrollo de la infección en la sangre y vacunas que bloquean la transmisión de la enfermedad. Las vacunas pre-eritrocíticas están diseñadas para proteger contra la infección y se encargan de destruir los hepatocitos invasores. Las vacunas que actúan en la etapa de desarrollo de la infección en la sangre inactivan los merozoitos que estan presentes durante un corto período de tiempo en el torrente sanguíneo o pueden atacar los antígenos de Malaria que se expresan

en la superficie de los eritrocitos. Estos tipos de vacunas no previenen efectivamente la transmisión de la enfermedad. De otro lado, las vacunas que bloquean la transmisión de la enfermedad son sintetizadas de forma que los antígenos del parásito quedan expuestos al anticuerpo en el estómago del mosquito que ha picado a un humano vacunado. De esta manera se bloquea la etapa de reproducción sexual del parásito y se previene una mayor propagación de la enfermedad [26].

En teoría, si una vacuna 100 % efectiva se aplica con una cobertura del 100 % a una población en riesgo, la Malaria sería eliminada en dicha población. Sin embargo estos niveles de eficacia y cobertura son imposibles de conseguir, y por esta razón cualquier vacuna que se desarrolle debe implementarse en conjunto con medicamentos y otras estrategias de control sobre los vectores [14].

Estrategias para el control de la población de vectores

Las medidas para el control de vectores buscan disminuir el tamaño de la población de mosquitos y evitar el contacto humano-vector. Dentro de estas estrategias se encuentran medidas relacionadas con el uso de insecticidas, la desecación de pantanos y eliminación de otros sitios de reproducción de los vectores. Algunas de estas medidas han sido empleadas tradicionalmente desde hace varias décadas para el control de la Malaria. En particular, el uso de DDT como insecticida y la desecación de pantanos, permitieron eliminar casi por completo la enfermedad en países Europeos y en Estados Unidos a mediados del siglo XX. Sin embargo, en lugares como África, el Sureste Asiático y América Latina, lugares en donde la incidencia de la Malaria es muy alta, estas estrategias no fueron suficientes para el control de la misma [2].

Actualmente, los insecticidas con acción residual empleados en interiores (IRS) junto con los mosquiteros tratados con insecticida (ITN), se constituyen en las estrategias de control más empleadas para reducir la transmisión de la enfermedad [26, 68]. Insecticidas como el DDT, Bendiocarb, Deltametrina y Alfa-cipermetrina se encuentran dentro del grupo de insecticidas que se emplean en interiores y mosquiteros. Este tipo de insecticidas se basan en fórmulas estables de insecticidas que pueden ser aplicados en interiores generando efectos de repelencia, inhibición de alimentación y toxicidad en los mosquitos. Una de las principales contribuciones de este tipo de insecticidas respecto a los insecticidas clásicos, es la reducción del tiempo de vida de los mosquitos [26, 56].

De otro lado, la desecación de pantanos y eliminación de sitios de reproducción de los vectores son medidas orientadas a reducir la población de larvas. Estas medidas afectan únicamente la densidad de la población de vectores y su impacto sobre la capacidad vectorial y la tasa de reproducción básica R_0 es limitada. Adicionalmente, para que este tipo de medidas tengan un impacto significativo en la eliminación de la Malaria, se requiere una amplia cobertura de los sitios de reproducción de los mosquitos, lo cual puede ser un desafío operacional y logístico en muchos aspectos ecológicos [26].

Finalmente, gracias a recientes avances en distintas áreas de la ciencia, se han propuesto medidas de control que pretenden ser más eficientes en el manejo y prevención de la transmisión de la enfermedad. Dado que la mayoría de especies de mosquitos no están en capacidad de transmitir la Malaria y en cierta forma resultan ser refractarias al parásito *Plasmodium*, podría pensarse que si se identifican los genes asociados a la infección de la Malaria, estos podrían modificarse o reemplazarse de modo que los mosquitos responsables de transmitir la enfermedad también pudieran llegar a ser refractarios al parásito. De esta manera, desde el área de la ingeniería genética se han realizado diversos estudios relacionados con los mosquitos transmisores de Malaria, con el propósito de lograr que los mosquitos sean incapaces de transmitir el parásito y de esta forma controlar efectivamente la enfermedad.

Mosquitos modificados genéticamente para el control de la Malaria

El campo de la ingeniería genética ha propuesto una variedad de estrategias que afectan directamente la población de vectores y que pretenden erradicar por completo la transmisión de la Malaria. Una de las técnicas planteadas consiste en radiar a los mosquitos haciéndolos estériles, impidiendo que

tengan descendencia y ocasionando una reducción en la población de vectores [3]. Otra de las estrategias formuladas desde este campo de acción, se encuentra orientada a la creación de insectos con un gen que bajo ciertas condiciones ambientales ocasionan la muerte del vector o de sus crías [6]. Otra estrategia consiste en adicionar un gen al vector, de tal forma que se bloquea el desarrollo del parásito, eliminando la capacidad infecciosa del mosquito [49].

Recientemente se han realizado distintos estudios enfocados hacia el desarrollo de mosquitos transgénicos refractarios a la infección de Malaria y que podrían ser liberados mediante distintos mecanismos que garanticen la propagación de estos genes en la población de mosquitos silvestres [50]. Una primera aproximación a esta estrategia de control se desarrolló en el laboratorio de Marcelo Jacobs-Lorena, quien junto con su grupo de trabajo desarrolló mosquitos refractarios a la Malaria en roedores. Para el desarrollo de estos mosquitos, primero identificaron los lugares de recepción de las proteínas que el parásito requiere pasar a través del intestino después de la ingestión. Luego sintetizaron pequeñas proteínas que saturan los lugares de recepción, bloqueando la amplificación y transmisión del parásito en el mosquito. Estos mosquitos, que son parcialmente incapaces de transmitir el *Plasmodium berghei*, redujeron la transmisión de la enfermedad bajo condiciones controladas en pruebas de laboratorio [37]. Posteriormente, se estableció que los mosquitos transgénicos tenían una ventaja en la aptitud respecto a los silvestres que podría hacerlos prevalecer sobre la población de mosquitos silvestres [29].

Aunque aún quedan varios aspectos por evaluar (condiciones de competencia e interacción natural) para determinar la verdadera posibilidad de fijación del gen refractario en la población de mosquitos silvestres, la introducción de una cepa de mosquitos transgénicos puede considerarse como una estrategia potencial para el control de la Malaria.

2.4 Modelos en epidemiología

Un modelo epidemiológico representa en términos cuantitativos la dinámica de una enfermedad o una determinada etapa de la misma, permitiendo mediante su desarrollo, la predicción y estudio de aspectos específicos de una epidemia. De manera general, en los modelos epidemiológicos se parte del supuesto de que los individuos de una población se dividen en cuatro grupos: individuos susceptibles (S) que son aquellos individuos que pueden contraer la enfermedad, individuos infectados (I) quienes poseen la enfermedad y son capaces de transmitirla; individuos expuestos (E) que han sido infectados pero no son aún infecciosos e individuos recuperados (R) que son aquellos que se han recuperado de la enfermedad. Teniendo en cuenta la dinámica de los diferentes tipos de individuos y las posibles transiciones entre los distintos estados infecciosos, en términos generales se pueden definir los siguientes tipos de modelos: modelos SI, modelos SEI, modelos SIR y modelos SEIR. En los dos primeros modelos, los individuos no adquieren inmunidad tras sufrir la enfermedad. En los modelos SIR los individuos infectados se vuelven inmunes a la enfermedad una vez que dejan de estarlo y pasan al estado recuperado. En los modelos SEIR los individuos tienen un periodo de latencia durante el cual no tienen capacidad de transmitir la enfermedad [15].

Existen diversas metodologías y herramientas para construir modelos epidemiológicos, tales como: modelos en ecuaciones diferenciales, modelos estocásticos o modelado computacional. En los modelos matemáticos es común el uso de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE, por sus siglas en inglés) para representar o describir la interacción entre humanos y vectores en función del tiempo. Una de las ventajas de emplear ecuaciones diferenciales ordinarias es que existe una teoría muy sólida para su manejo y análisis. Los modelos basados en ODEs, respecto a modelos basados en ecuaciones diferenciales parciales y modelos computacionales, requieren menos parámetros para su desarrollo, lo cual resulta deseable cuando no se cuenta con un número significativo de datos experimentales [7]. Adicionalmente, las ODEs pueden ser objeto de análisis mediante el uso de diferentes técnicas como la caracterización de puntos de equilibrio o cálculo de bifurcaciones.

Aunque el uso de ecuaciones diferenciales ordinarias es frecuente para el modelado de diversos sistemas y constituyen una de las herramientas matemáticas más extendidas para la representación de dinámicas, su uso tiene algunas limitantes para el estudio de sistemas complejos. Los modelos basados en ODEs no consideran condiciones ambientales ni variaciones espaciales. En general, en estos se asume que las poblaciones son homogéneas y se distribuyen uniformemente en todo el espacio, lo cual no siempre corresponde a la realidad de muchos fenómenos [7]. En sistemas relacionados con ecología, epidemiología e inmunología, la distribución espacial de las poblaciones y la variación espacial de factores asociados al sistema, constituyen elementos que inciden directamente en la dinámica del fenómeno [35]. Una de las opciones para enfrentar esta dificultad, es emplear ecuaciones diferenciales parciales, las cuales pueden representar variaciones tanto temporales como espaciales, pero estas son bastante más complejas que las ODEs.

Pese a que en la literatura se han propuesto numerosos modelos para representar la dinámica de una epidemia, son muy pocos los estudios que combinan aspectos espaciales y temporales en la propagación de enfermedades transmitidas por vector [42]. Dentro de la dinámica de transmisión de la Malaria se deben considerar un conjunto complejo de interacciones locales entre huésped, vector y medio ambiente. Adicionalmente, debido al gran número de países donde la Malaria aún es endémica y tras los resurgimientos de brotes de Malaria en regiones donde la Malaria ya había sido eliminada, se hace necesario el desarrollo de nuevas herramientas que consideren un mayor número de factores que influyen en la propagación de esta enfermedad.

Los modelos basados en agentes (ABM, por sus siglas en inglés) tienen la habilidad de representar los factores que influyen en el riesgo de transmisión de una enfermedad y sus interacciones, en un entorno espacial específico [10]. Los ABMs son modelos estocásticos usados para describir las interacciones entre agentes en una población empleando reglas simples que establecen el comportamiento de los mismos.

Modelos matemáticos

Tradicionalmente los modelos matemáticos han sido empleados para la representación de fenómenos epidemiológicos. Ronald Ross fue uno de los primeros en desarrollar una aproximación matemática para describir la dinámica de transmisión de la Malaria. En 1911, Ross desarrolló el primer estudio cuantitativo de la enfermedad y demostró que la reducción en el número de mosquitos por debajo de un valor determinado (umbral de transmisión), era suficiente para contrarrestar la Malaria. Posteriormente en 1950, George Macdonald reafirmó la utilidad de la aplicación de herramientas matemáticas en epidemiología, modificando el modelo propuesto por Ross 40 años atrás. Macdonald agregó información biológica relacionada con el período de latencia del parásito en el mosquito y estableció a través de su modelo que la supervivencia del mosquito hembra adulto era uno de los elementos determinantes en la transmisión de la Malaria. Este hallazgo le permitió a la Organización Mundial de la Salud realizar una campaña masiva enfocada en el uso del insecticida DDT para la erradicación de mosquitos y la disminución significativa de casos de transmisión de Malaria en África a mediados del siglo XX [46]. En 1991, Anderson y May complementaron el modelo de Macdonald introduciendo el fenómeno de latencia del parásito en humanos, el cual consideraron explícitamente mediante la inclusión de un compartimento denominado “expuestos” en la población de humanos [47].

A partir de los modelos de Ross, Macdonald, Anderson y May, se han desarrollado modelos más complejos que incluyen aspectos como la inmunidad humana, la diversidad y resistencia del parásito. Estos modelos han sido propuestos con el fin de considerar distintos factores influyentes en la Malaria y realizar una representación más realista de la dinámica de transmisión de la enfermedad [40].

Modelos de Ross, Macdonald, Anderson y May

En el modelo determinístico de Ross, la población de humanos se divide en dos compartimentos: humanos susceptibles (Sh) y humanos infectados (Ih). De la misma manera, la población de mosquitos

se divide en mosquitos susceptibles (S_v) y mosquitos infectados (I_v). En el caso de la población de humanos, los individuos que pertenecen al compartimento de humanos infectados, pueden volver al compartimento de humanos susceptibles. Mientras que debido al corto período de vida de los mosquitos, estos no pueden recuperarse de la infección para volver a pertenecer al compartimento de mosquitos susceptibles [47, 64].

El modelo de Ross permitió por primera vez describir matemáticamente las características básicas de la transmisión de la Malaria y estableció que algunos de los elementos más influyentes en la transmisión de la enfermedad se encontraban asociados a los mosquitos. Este hallazgo se constituyó en uno de los principales argumentos para promover iniciativas orientadas al control de la población de vectores, que conllevaron a la eliminación de la transmisión de la Malaria en cerca de 500 millones de personas en Africa a mediados del siglo XX [47, 64].

Una de las principales falencias en el modelo de Ross es que en este no se considera el período de latencia del parásito en los mosquitos, lo cual hace que la epidemia progresa rápidamente según la predicción del modelo y que prevalezca la población de mosquitos infectados. Macdonald complementó el modelo de Ross, incluyendo el período de latencia e introduciendo un nuevo compartimento en la población de mosquitos. Mediante este nuevo enfoque la población de mosquitos se dividió en: mosquitos susceptibles (S_v), mosquitos expuestos (E_v) y mosquitos infectados (I_v) [47].

Tras el aporte realizado por Macdonald al modelo básico de Ross, Anderson y May propusieron integrar un nuevo elemento al modelo relacionado con el período de latencia del parásito en humanos. La consideración de este nuevo parámetro, conllevó a incluir un nuevo compartimento en la población de humanos. De esta manera, a partir del enfoque de Anderson y May, la población de mosquitos quedó dividida en mosquitos susceptibles, expuestos e infectados, mientras que los humanos podían pertenecer a uno de los siguientes compartimentos: humanos susceptibles, expuestos o infectados [47].

El modelo de Ross junto con los aportes realizados por Macdonald, Anderson y May, constituyen los modelos matemáticos básicos a partir de los cuales se han realizado múltiples modelos para considerar diversos aspectos asociados a la Malaria, tales como las migraciones, los efectos de la distribución de edad, inmunidad, entre otros [47].

Extensiones de los modelos básicos de Ross, Macdonald, Anderson y May

Posterior a los enfoques de Ross, Macdonald, Anderson y May, se han desarrollado modelos que incluyen factores que juegan un papel importante en la dinámica de transmisión de la Malaria. Estos modelos consideran elementos como la heterogeneidad demográfica, la distribución geográfica de poblaciones, reglas de interacción a nivel social, influencia del clima y el ambiente, la ecología de una determinada área, diversidad del parásito, resistencia a medicamentos, medidas de control, entre otros [47].

Diversos modelos epidemiológicos han incluido el concepto de inmunidad y de estructura de edad asociada a una comunidad de humanos en zonas de transmisión de Malaria [47]. Dietz et al. propusieron un modelo basado en ecuaciones diferenciales en el que la inmunidad a la Malaria no es permanente y en el que consideraron siete compartimentos en la población de humanos. En este modelo, una persona puede recuperarse de la infección y retornar a la clase susceptible, o puede adquirir inmunidad y permanecer en un nuevo compartimento de humanos recuperados. Este modelo presentó un buen ajuste a datos de una epidemia en el norte de Nigeria [24].

Ngwa y Shu propusieron un modelo con inmunidad en el que consideraron una alta tasa de mortalidad asociada a la enfermedad y una población total no constante. El modelo contempla cuatro compartimentos en la población de humanos (susceptible, expuesto, infectado y recuperado o inmune) y tres compartimentos en la población de mosquitos (susceptible, expuesto e infectado). Este modelo muestra de manera explícita el efecto de variables demográficas sobre la dinámica de transmisión de

la Malaria [54]. De otro lado, Chitnis et al. manteniendo un esquema semejante al propuesto en el modelo de Ngwa y Shu, incluyeron una tasa constante de inmigración de humanos susceptibles. Esta consideración junto con la exclusión de la posibilidad que humanos infectados realicen una transición directa al estado susceptible, permitió observar que la población se acerca a una condición estable de equilibrio endémico [16].

Además de la inmunidad, elementos como la variabilidad en las características del huésped y la resistencia a medicamentos, también han sido representados en modelos matemáticos. En el modelo propuesto por Koella y Antia [41] la población de humanos se divide en cinco compartimentos que incluyen compartimentos asociados a humanos infectados por una cepa sensible al medicamento y a humanos infectados por una cepa del parásito resistente al medicamento. Este modelo muestra que en ausencia de medicamento o tratamiento, la aptitud asociada al parásito resistente se reduce con respecto a la del parásito sensible, mientras que en presencia de medicamento los dos tipos de parásito tienen las mismas propiedades [41].

De otro lado, factores ambientales, sociales y económicos, también han sido objeto de estudio en diferentes modelos matemáticos de Malaria. En un estudio reciente, Parham y Michael [57] propusieron un modelo para estudiar la dinámica de la población de mosquitos considerando el efecto de las lluvias y de la temperatura. El modelo consiste en tres compartimentos en la población de humanos (susceptibles, infectados y recuperados), tres compartimentos en la población de mosquitos (susceptibles, expuestos e infectados) y parámetros relacionados con los mosquitos a través de los cuales se introducen los factores ambientales en el modelo. De esta manera, la tasa de nacimiento de mosquitos adultos se consideró como una función dependiente de las lluvias y la temperatura, mientras que la tasa de mortalidad, de picadura, entre otros, se consideraron dependientes de la variación de temperatura. A través de los resultados obtenidos en este modelo, se estableció que variaciones en los patrones de lluvia no sólo tenían efecto en la población de vectores, sino que presentaban una alta influencia en la endemidad de la Malaria [57].

Ruiz et al. emplearon una aproximación matemática para representar la transmisión del parásito *Plasmodium falciparum* en dos áreas endémicas de Colombia. Este modelo constituye una herramienta para entender mejor las interacciones entre algunos de los factores que intervienen en la Malaria y en la ocurrencia de brotes de la enfermedad [63]. Usando también un modelo matemático, Yang y Ferreira demostraron que el número reproductivo básico en la transmisión de la Malaria cambiaba con el calentamiento global y con las condiciones sociales y económicas. Los resultados de este modelo señalaron que es necesario un manejo apropiado de las regiones que rodean áreas de pobreza, junto con un buen sistema de salud para controlar la transmisión de la enfermedad [72].

La evaluación de estrategias de control también ha sido considerada a través del modelamiento matemático. Smith et al. han desarrollado diversos estudios para comparar la efectividad de intervenciones para el control de la Malaria, para simular el impacto de programas de vacunación y para evaluar estrategias de control en algunas regiones específicas, entre otros [12, 13, 17, 19, 62, 65]. Yakob et al. desarrollaron un modelo matemático para determinar las condiciones bajo las cuales la combinación de IRS (insecticida de acción residual) e ITN (mosquiteros tratados con insecticida) pueden tener un mayor efecto sobre el control de la Malaria [71]. Chitnis et al. también emplearon un modelo matemático para comparar la efectividad de ITNs e IRS aplicados de manera independiente y simultáneamente [17]. De otro lado, en una investigación llevada a cabo por Griffin et al. se evaluó el impacto de diversas estrategias de control aplicadas en zonas de baja, moderada y alta transmisión de la Malaria [31].

Finalmente, es importante resaltar que a partir del enfoque matemático se han incluido elementos asociados al ciclo de vida del *Plasmodium* y de la población de mosquitos que son de naturaleza probabilística, y que de manera semejante a los modelos presentados previamente, permiten entender mejor la dinámica de transmisión de la Malaria y contemplar la representación de elementos que no pueden abordarse desde modelos netamente determinísticos. Aunque estos modelos son herramientas útiles

para realizar descripciones más reales que permiten caracterizar interacciones complejas relacionadas con la Malaria, aspectos como variaciones individuales son difíciles de considerar inclusive a través de esta aproximación [47].

Modelos basados en agentes

Los modelos basados en individuos y en agentes surgieron como una alternativa al modelamiento matemático para la representación de fenómenos complejos. Los modelos basados en individuos y agentes, son modelos computacionales empleados para describir las interacciones de individuos que siguen una base de reglas en un entorno espacial específico [9]. A inicios de la década de los noventa, los modelos basados en individuos se introdujeron como una herramienta para representar sistemas en ecología, posteriormente, esta aproximación se empleó para representar sistemas asociados a otros campos de la ciencia y desde entonces son conocidos de manera general como modelos basados en agentes (ABM - Agent based Models) [10]. Los ABMs se han empleado en distintas áreas en el modelamiento de sistemas relacionados con el mercado de valores, cadenas de suministro, amenaza de guerra biológica, el desarrollo de civilizaciones, el sistema inmune humano, la desregulación de la electricidad en el mercado de energía, entre otros [45].

Particularmente, en el ámbito epidemiológico se han desarrollado modelos basados en agentes para representar la dinámica de enfermedades como el dengue, esquistosomiasis, malaria, entre otros. Se desarrolló un modelo basado en agentes para representar la propagación de la enfermedad del sueño en Camerún. Este modelo considera elementos espaciales, parámetros relacionados con el comportamiento humano y la incidencia en la epidemia al considerar distintos tipos de hospederos [52]. De manera semejante, Devillers et al. propusieron un modelo basado en agentes para predecir la cantidad de individuos que se infectan de la enfermedad del sueño por distintos tipos de parásitos. El propósito de este modelo era determinar el tipo de parásito con mayor incidencia en la enfermedad del sueño [22].

De igual modo, el dengue ha sido objeto de estudio a través del modelamiento basado en agentes. De Almeida et al. desarrollaron un modelo para observar la dinámica de la población del mosquito *Aedes aegypti*, el responsable de transmitir el virus del dengue a humanos. El modelo incluye consideraciones espaciales y agentes que representan humanos, mosquitos y mamíferos. A través de simulaciones del modelo, evaluaron el impacto en la población de mosquitos tras introducir trampas [20].

En el contexto de la Malaria, se han propuesto modelos para representar la dinámica de la enfermedad y evaluar distintas estrategias de control. Linard et al. desarrollaron una simulación multi-agentes para evaluar el riesgo del resurgimiento de la Malaria en el sur de Francia, considerando la distribución espacial de humanos, mosquitos, animales y el entorno. De acuerdo con las simulaciones de este modelo, las variaciones en la tasa de picadura se relacionaban en gran medida con las distribuciones de mosquitos y humanos, sus interacciones y comportamientos [42]. Lloyd et al. emplearon una aproximación basada en agentes para representar la dinámica de la transmisión de la Malaria en una región de Perú, incluyendo interacciones a nivel socio-económico y humano-ambientales [39].

El estudio de la Malaria no se ha limitado a evaluar la incidencia y la transmisión de la enfermedad al considerar interacciones entre humanos y mosquitos. Un modelo basado en individuos del *Plasmodium falciparum* se desarrolló para examinar el efecto de programas de control al considerar variaciones en parámetros tales como las tasas de recuperación y supervivencia en la transmisión de Malaria en la costa de Kenya [32].

Los modelos basados en agentes también se han empleado en la evaluación de estrategias de control de la enfermedad. Gu et al. desarrollaron un modelo basado en agentes para rastrear el estado y movimiento de los mosquitos. En este trabajo, evaluaron la reducción en la incidencia de Malaria teniendo en cuenta diferentes escenarios de simulación con variaciones en la cantidad de hábitats de larvas. A través de los resultados de simulación de este modelo, se concluyó que la distancia entre los hábitats de las larvas y los humanos, constituye un factor determinante para reducir la incidencia de la enfermedad

[33]. En otro modelo relacionado con estrategias de control, Gu et al. incorporaron las interacciones entre mosquitos y mosquiteros tratados con insecticida [34]. Este estudio demostró que una reducción significativa en la incidencia de la Malaria a través de aumentos en la cobertura de mosquiteros, sólo era posible si estos se encontraban tratados con insecticidas de alto grado de toxicidad para los mosquitos.

De esta manera, de acuerdo con los diferentes trabajos investigativos desarrollados, el modelamiento basado en agentes se puede considerar como una aproximación potencialmente útil para la representación de elementos complejos que intervienen en la dinámica de la transmisión de la Malaria.

2.5 Resumen del capítulo

En este capítulo se presentó un resumen sobre los referentes teóricos que se emplearon para desarrollar un modelo multi-agentes de la dinámica de vectores y humanos en la transmisión de Malaria. Inicialmente, se abordaron aspectos relacionados con la incidencia de la Malaria (nivel mundial y en Colombia), la enfermedad y el ciclo de vida del parásito. Posteriormente, se realizó una revisión acerca de las distintas medidas para el control de la enfermedad, incluyendo medidas antiparasitarias y estrategias para el control de la población de vectores. En la última sección de este capítulo se presentó una revisión de modelos epidemiológicos, principalmente, modelos matemáticos y modelos basados en agentes de la Malaria. En el siguiente capítulo se presentará la descripción e implementación del modelo que representa la dinámica de vectores y humanos en la transmisión de Malaria.

Capítulo 3

Modelo de mosquitos y humanos de la transmisión de Malaria

En este capítulo se describe el desarrollo, implementación y resultados de simulación del modelo de mosquitos y humanos de la transmisión de la Malaria. Inicialmente se realiza una descripción de los elementos que se consideraron en el modelo para representar la dinámica de las poblaciones de humanos y mosquitos. Posteriormente, se presenta la implementación de estos elementos en el modelo. Finalmente, la última sección de este capítulo muestra los resultados obtenidos en distintos escenarios de simulación, considerando variaciones espaciales y ambientales.

3.1 Descripción del modelo

Para el desarrollo del modelo se consideraron elementos asociados al ciclo de vida del mosquito *Anopheles gambiae*, la transmisión del parásito *Plasmodium falciparum* en una zona de alta transmisión en África, factores ambientales y variables espaciales. A continuación se describen los aspectos del ciclo de alimentación y reproducción del mosquito que se consideraron para implementar el modelo propuesto.

Ciclo de alimentación y reproducción del mosquito

El parásito que ocasiona la Malaria se transmite a humanos a través de la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. Dentro del ciclo de vida de los mosquitos hembra, la ingestión de sangre es fundamental en el proceso de reproducción, concretamente para el desarrollo de huevos. En la figura 3.1 se muestra la secuencia de actividades desarrolladas por los mosquitos con el fin de ingerir sangre, desarrollar huevos y oviponer (poner los huevos).

Inicialmente los mosquitos se aparean. Como resultado, las hembras quedan fecundadas durante todo su ciclo de vida. Para completar el desarrollo de los huevos, los mosquitos requieren ingerir sangre, razón por la cual buscan un huésped para picarlo. Aunque en general los mosquitos pueden picar a mamíferos para ingerir sangre [36], en el modelo propuesto consideramos a los humanos como los únicos posibles hospederos. Una vez el mosquito pica e ingiere sangre, busca un lugar cercano para realizar el proceso de digestión y concluir el proceso de maduración de sus huevos. Posteriormente, el mosquito busca un reservorio de agua para realizar la oviposición y al finalizar esta actividad, vuelve a iniciar el ciclo buscando ingerir sangre para desarrollar nuevos huevos [17].

Transmisión del parásito y estados infecciosos

La dinámica de la transmisión de la Malaria se representó a través de un modelo SEIRS (Susceptible-Expuesto-Infectado-Recuperado-Susceptible) para la población de humanos y un modelo SEI para la población de mosquitos. Bajo esta representación se consideran en el estado susceptible a los individuos que no tienen el parásito, en estado expuesto a los individuos que tienen el parásito (en período

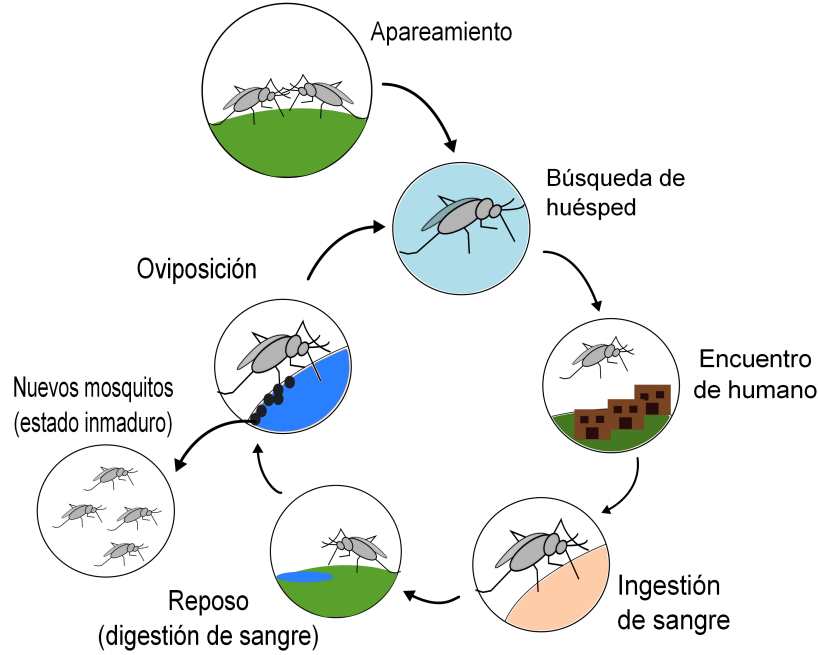


Figura 3.1: Ciclo de alimentación y reproducción del mosquito

de latencia), en estado infectado a los que se encuentran en capacidad de transmitir el parásito y en estado recuperado a los humanos que se han recobrado de la enfermedad y han adquirido inmunidad. Los humanos permanecen en este estado hasta que pierden la inmunidad y retornan el compartimento de humanos susceptibles.

La transmisión del parásito entre humanos y mosquitos puede ocurrir durante el contacto humano-mosquito (picadura), en caso que este involucre un mosquito infectado y un humano susceptible, o un mosquito susceptible con un humano infectado o recuperado. En el primer caso, el humano puede convertirse en hospedero del parásito y pasar al estado expuesto, mientras que en el segundo caso, el mosquito es el individuo que puede realizar la transición al estado expuesto. Posteriormente, los individuos realizan la transición del estado expuesto al estado infectado una vez culmina el período de latencia del parásito al interior del individuo. Dado que el tiempo de vida de los mosquitos es comparable con los tiempos asociados a la permanencia en los estados susceptible, expuesto e infectado, los mosquitos no realizan ninguna otra transición a partir del estado infectado [16].

Por otra parte, los humanos pasan del estado infectado al recuperado, en donde permanecen hasta que pierden la inmunidad y retornan al compartimento de humanos susceptibles. La inmunidad en humanos es un proceso que depende de múltiples variables, incluyendo la intensidad de transmisión y la complejidad genética de los parásitos que circulan en la población [32]. Dependiendo de estos factores, la inmunidad puede durar desde unos pocos meses hasta varios años [16]. La pérdida de inmunidad se incluyó en el modelo por medio de proceso estocástico a través del cual algunos humanos recuperados vuelven al compartimento de humanos susceptibles.

3.2 Implementación del modelo

El modelo se implementó en Netlogo, un software libre para el modelamiento y simulación de fenómenos sociales y naturales [70]. En esta plataforma, a través de entidades como agentes (individuos móviles), parches (elementos estacionarios que soportan los movimientos de los agentes) y links (establecen

Tabla 3.1: Atributos de los mosquitos

Atributo	Descripción
$tmad_x$	Instante en que el mosquito inicia el proceso de maduración
$ciclo - gon_x$	Instante en que inicia el ciclo gonotrófico en el mosquito
etapa	Etapas de desarrollo del mosquito (inmadura o madura)
estado	Estado infeccioso del mosquito (susceptible, expuesto o infectado)
TvE_x	Instante en que el mosquito pasa al estado expuesto

Tabla 3.2: Atributos de los humanos

Atributo	Descripción
estado	Estado infeccioso del humano (susceptible, expuesto, infectado o recuperado)
ThE_x	Instante en que el humano pasa al estado expuesto
ThI_x	Instante en que el humano pasa al estado infectado
ThR_x	Instante en que el humano pasa al estado recuperado

relaciones entre agentes), es posible representar la dinámica de poblaciones dentro de un entorno espacial específico. A continuación se describen los agentes que fueron incluidos en el modelo y el conjunto de reglas que permiten definir las interacciones entre los individuos representados.

Agentes del modelo

Los modelos basados agentes representan fenómenos en los cuales ocurren interacciones entre individuos o entidades. Dentro de la transmisión de la Malaria intervienen distintos agentes tales como mosquitos, humanos y parásitos. En el modelo desarrollado, mosquitos y humanos se representaron como entidades individuales (agentes), mientras que el parásito se representó a través de un estado o característica que refleja la condición infecciosa en humanos y mosquitos.

Los agentes poseen un conjunto de atributos (variables que reflejan una condición del agente) y siguen una base de reglas que les permiten interactuar con otros agentes y con el entorno. Los atributos de los mosquitos (ver tabla 3.1) son variables que reflejan entre otros elementos, aspectos asociados a características biológicas del mosquito (tiempo de vida, etapa de desarrollo, ciclo gonotrófico, entre otros) y al estado infeccioso del mosquito. Por otra parte, a través de la base de reglas se establecen las acciones secuenciales que deben ser ejecutadas por los mosquitos dentro del desarrollo de su ciclo de vida y se definen las condiciones bajo las cuales ocurre la transmisión del parásito cuando el mosquito pica a un humano. Estas reglas, junto con los atributos asociados a los agentes, se definirán detalladamente en la sección relacionada con el algoritmo principal de ejecución del modelo.

De otro lado, los humanos se representan en el modelo como agentes estáticos que permanecen en una posición fija durante todo el tiempo de simulación, ubicados espacialmente conformando concentraciones de humanos. En el modelo, los humanos son los únicos posibles huéspedes susceptibles de ser picados por los mosquitos, de modo que se constituyen en la fuente exclusiva de sangre para éstos. En el caso de los humanos, los atributos se encuentran relacionados básicamente con el estado infeccioso (ver tabla 3.2).

Elementos ambientales y espaciales

Las variables ambientales y espaciales son elementos importantes dentro de la dinámica de transmisión de la Malaria. Por una parte, los mosquitos interactúan con el ambiente que les rodea para desarrollar diversas actividades asociadas a su ciclo de vida, como por ejemplo, la búsqueda de zonas donde se encuentren individuos para ingerir sangre (y desarrollar sus huevos) y la búsqueda de reservorios de agua en donde puedan depositarlos. De otro lado, factores ambientales como la temperatura, la humedad relativa y las precipitaciones, influyen en el desarrollo biológico del mosquito y el crecimiento de la población de vectores [21].

En el modelo, humanos y mosquitos se encuentran ubicados en una matriz que representa un entorno espacial con una extensión de un kilómetro cuadrado. Esta matriz se encuentra conformada por unidades fundamentales denominadas parches, cada uno de los cuales tiene forma cuadrada y representa un área de 256 metros cuadrados (16m X 16m). Esto implica que en el kilómetro cuadrado hay 3721 parches. Al igual que en el caso de humanos y mosquitos, los parches tienen atributos que definen características de los mismos. Básicamente, los atributos asociados a los parches establecen básicamente si un determinado parche corresponde a una concentración de humanos, un reservorio de agua o un parche de transición.

Respecto a los elementos ambientales, se representaron los efectos de variables como la temperatura y las precipitaciones. La temperatura determina el tiempo que tarda un mosquito en pasar a través de las distintas etapas de desarrollo, es decir, las transiciones entre los estadios de huevo, larva, pupa y mosquito adulto. A mayor temperatura, menor el tiempo de transición entre estas etapas [21]. De otro lado, las precipitaciones varían la cantidad de depósitos de agua, lo cual aumenta o disminuye la disponibilidad de lugares para la oviposición de huevos. En el modelo, un aumento en el número de parches de agua se encuentra asociado a incrementos en las precipitaciones, una reducción en la cantidad de reservorios de agua implica una disminución en las precipitaciones y un valor constante en el número de parches de agua corresponde a un nivel de precipitaciones constante.

Finalmente, en los modelos computacionales el tiempo se modela a través de pasos de tiempo discreto. En particular para el modelo propuesto, cada paso de tiempo (también denominado tick) representa un intervalo de tiempo de 6 horas.

Algoritmo principal de ejecución del modelo

Como se mencionó previamente, humanos y mosquitos se representaron como agentes en el modelo, el entorno espacial se representó a través de una matriz o grilla, el tiempo se modela como pasos de tiempo discreto y los procesos asociados al ciclo de vida del mosquito y transmisión del parásito se representaron a través de una base de reglas que definen el comportamiento de cada agente del modelo. En el modelo, se definieron un conjunto de reglas para cada subproceso del ciclo de vida del mosquito (apareamiento, ingestión de sangre, oviposición, etc.), para la transmisión del parásito, entre otros aspectos. El conjunto de reglas asociado a cada subproceso implementado se considera como una subrutina del modelo. En la figura 3.2 se muestra el diagrama de flujo asociado a las subrutinas que se ejecutan en cada paso de tiempo de simulación del modelo.

Cada simulación inicia con la creación de los agentes, asignación de valores iniciales a atributos de estos y a las variables globales del modelo. Posteriormente, se incrementa el contador de pasos de tiempo de simulación del modelo y se realiza el proceso de actualización de procesos ambientales. Una vez se ajustan las variables de temperatura y cantidad de parches de agua de acuerdo con la configuración definida inicialmente en la etapa “setup”, cada mosquito ejecuta la actividad que le corresponda dentro del ciclo de alimentación y reproducción. A continuación se ejecutan las subrutinas del programa relacionadas con el ajuste del tamaño de la población de mosquitos inmaduros (representación fenómenos de competencia y depredación), actualización de estados infecciosos de los

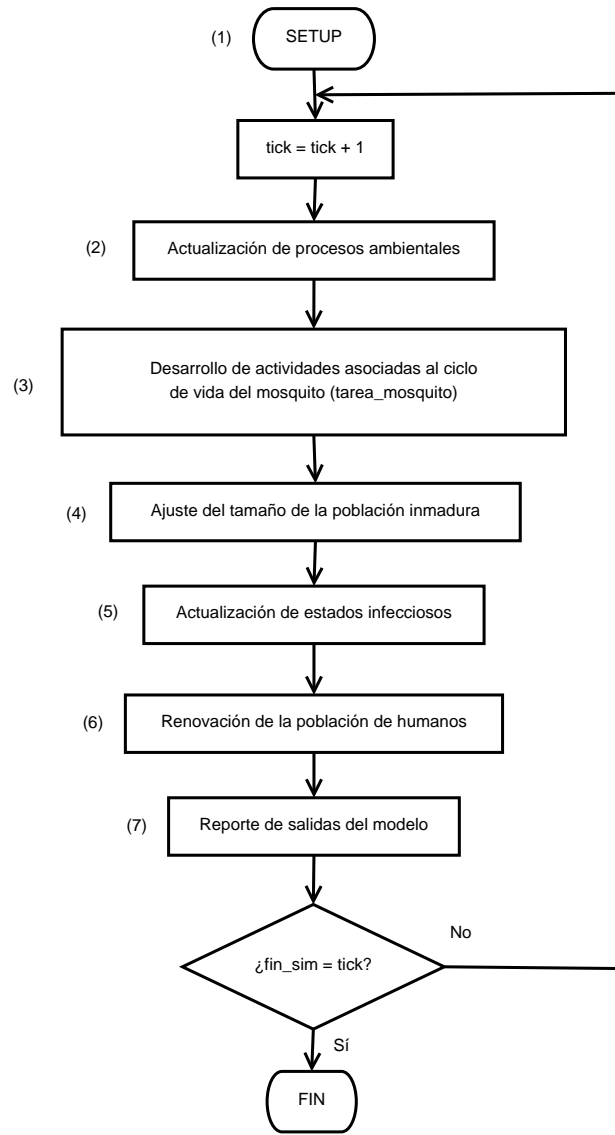


Figura 3.2: Algoritmo de ejecución del modelo de humanos y vectores

agentes y renovación de la población de humanos.

Finalmente, se generan los datos de salida del modelo y se evalúa el criterio de parada. En caso que el contador de tiempo de simulación sea menor al tiempo de simulación definido, se incrementará el contador de “ticks” y se ejecutarán nuevamente las subrutinas previamente establecidas. A continuación se describen detalladamente las distintas subrutinas implementadas en el modelo.

Setup

Esta subrutina se ejecuta únicamente al inicio de la simulación y a través de esta se definen la cantidad de agentes que se van a incluir inicialmente en el modelo, los valores iniciales de los atributos de agentes y parches, y los valores de variables auxiliares consideradas como variables globales. Algunos ejemplos de variables globales en el modelo son: temperatura, tasas de natalidad y mortalidad de la población de humanos, tiempo promedio de incubación del parásito en humanos y mosquitos.

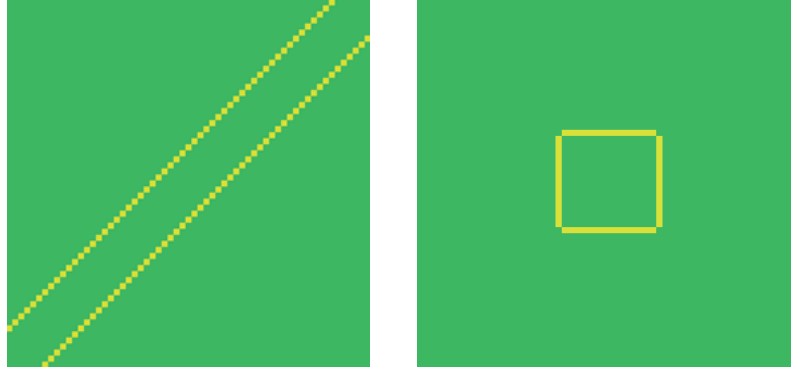


Figura 3.3: Regiones de distribución de parches en la grilla. En la figura de la izquierda los parches amarillos delimitan la denominada región diagonal de la grilla (se ubican en los bordes de la diagonal), mientras que en la de la derecha definen el perímetro de la región central de la grilla.

La cantidad de agentes que se crean inicialmente y algunos de los valores de los atributos de parches y humanos, dependen de los valores de las entradas del modelo. Las entradas son variables que pueden ser modificadas por el usuario al inicio de la simulación, y que a diferencia de los parámetros del modelo no tienen un valor preestablecido en el modelo. Las entradas del modelo son: número inicial de mosquitos en estado susceptible, expuesto e infectado, número inicial de humanos en estado susceptible, expuesto, infectado y recuperado, cantidad de asentamientos humanos, distribución espacial de asentamientos humanos, cantidad de reservorios de agua, distribución espacial de reservorios de agua, temperatura, tipo de variación de la temperatura y tipo de variación de la cantidad de reservorios de agua.

A través de entradas como “distribución espacial de asentamientos humanos” y “distribución espacial de reservorios de agua” se pueden configurar escenarios de simulación con diferentes distribuciones de parches, mientras que por medio de entradas como “tipo de variación de temperatura” y “tipo de variación de la cantidad de reservorios de agua” se define la forma en que cambiarán estas variables durante la simulación. Respecto a la distribución espacial de asentamientos humanos, los parches asociados a concentraciones de humanos pueden ubicarse en la matriz o grilla bajo alguna de las siguientes configuraciones:

1. Aleatoria: bajo esta configuración los parches son distribuidos en cualquier lugar de la grilla.
2. Diagonal: los parches son distribuidos aleatoriamente dentro de la región diagonal de la grilla (figura 3.3).
3. Borde de la diagonal: los parches son distribuidos aleatoriamente en los bordes de la región diagonal.
4. Región central de la grilla: los parches se ubican aleatoriamente dentro de la región central de la grilla (figura 3.3).
5. Bordeando el perímetro de la región central: bajo esta configuración los parches se distribuyen aleatoriamente a lo largo del perímetro de la región central.

En relación a los parches de agua, estos pueden ubicarse en la matriz o grilla de manera aleatoria, en la región diagonal o rodeando los asentamientos de humanos. De otro lado, respecto a la configuración de las variables ambientales, tanto la temperatura como la cantidad de parches de agua pueden permanecer en un valor constante durante toda la simulación, variar periódicamente o reflejar variaciones de temperatura y de niveles de precipitación de algunas regiones de Colombia tales como Turbo, Berrío, Palmira, Pereira y Urrao.

Actualización de procesos ambientales

1. Actualizar la disponibilidad de humanos

La mayoría de picaduras de los mosquitos ocurren durante horas de la noche, habitualmente entre las seis de la tarde y la media noche [21, 60]. En el modelo la subrutina “Actualizar la disponibilidad de humanos” refleja este fenómeno, haciendo que los humanos se encuentren disponibles para ser picados por los mosquitos durante un tick cada cuatro ticks, es decir, durante 6 horas cada día. Durante el resto del día los humanos no se encuentran disponibles para que los mosquitos los piquen.

2. Actualizar la disponibilidad de agua

En esta subrutina se actualizan la cantidad de parches de agua en la grilla. En cada tick se calcula el número de parches de agua que deben existir en la grilla de acuerdo con el tipo de configuración establecida en la etapa de “setup” del modelo.

3. Actualizar la temperatura

Por medio de esta subrutina se actualiza el valor de la variable “temperatura”. De acuerdo con el tipo variación de temperatura definido en la etapa “setup” del modelo (constante, periódica, región) en cada paso de tiempo se ajusta el valor de esta variable.

Ciclo de vida del mosquito

Los mosquitos pasan por distintas etapas durante su vida: huevo, larva, pupa y mosquito adulto [21]. En el modelo, las etapas de huevo, larva y pupa se agruparon en una etapa denominada “etapa inmadura”. Los mosquitos adultos se consideran en la “etapa madura” y la transición a esta etapa es dependiente de la temperatura. Mientras los mosquitos se encuentran en la etapa inmadura no interactúan con otros agentes ni con el entorno, pero tienen la posibilidad de morir debido a fenómenos de depredación y competencia. Una vez los agentes “mosquito” pasan a la etapa madura empiezan a desarrollar actividades e interactuar con otros agentes. Estas actividades están asociadas al proceso de reproducción e ingestión de sangre (ver figura 3.1).

En el modelo, cada mosquito en la etapa adulta desarrolla alguna de las actividades descritas en el ciclo de alimentación y reproducción a través de la subrutina que se muestra en la figura 3.4, la cual es ejecutada para cada agente “mosquito” en cada paso de tiempo. Un mosquito en etapa madura desarrolla secuencialmente las actividades del ciclo de alimentación y reproducción durante toda su vida adulta, que en promedio tiene una duración entre dos y tres semanas [51]. Cuando se crea un nuevo agente “mosquito” en el modelo, se define un tiempo de vida aleatorio entre este rango y se almacena en un atributo del agente. En cada paso de tiempo, se evalúa el tiempo de vida de cada agente y tan pronto este es igual al valor del atributo definido previamente, el agente es eliminado del modelo.

De otro lado, si un mosquito se encuentra en la etapa inmadura, debe esperar a cumplir el tiempo de maduración (dependiente de la temperatura) para pasar a la etapa madura. En la tabla 3.3 se muestra el tiempo promedio de duración de las etapas de huevo, larva y pupa, del mosquito *Anopheles gambiae* según datos reportados en la bibliografía [21]. De acuerdo con los datos mostrados en esta tabla, a través de una regresión polinomial, definimos una expresión dependiente de la temperatura (T) que establece el tiempo (en días) que tarda un mosquito en madurar desde la etapa de huevo hasta convertirse en un mosquito adulto.

$$t_{maduracion} = 9876,3 \cdot T^{-2,116} \quad (3.1)$$

Esta expresión es multiplicada por la escala de tiempo del modelo (1 día = 4 pasos de tiempo) y redondeada al entero más cercano. El valor obtenido, representa el número de pasos de tiempo requeridos para que un mosquito inmaduro realice la transición al estado maduro. En cada “tick” se calcula la diferencia entre el contador de pasos de tiempo de la simulación y el registro del instante de tiempo en el que se creó el agente (t_{mad_x}). Cuando esta diferencia es igual al tiempo de maduración

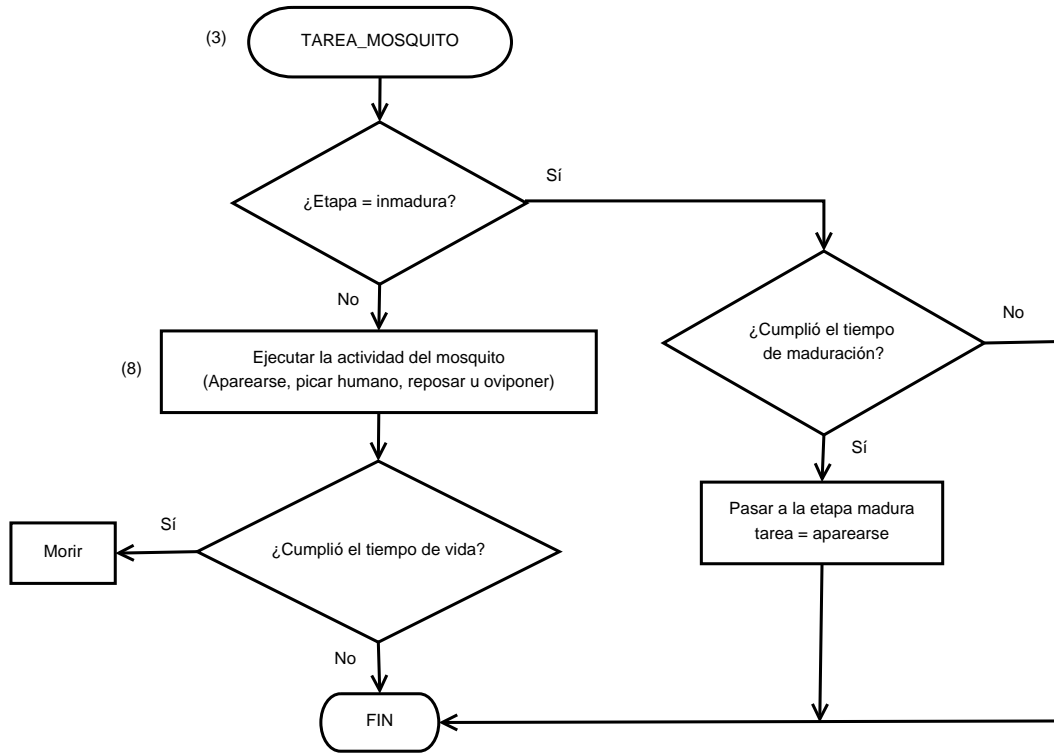


Figura 3.4: Algoritmo de ejecución del ciclo de alimentación y reproducción del mosquito (tarea del mosquito)

Tabla 3.3: Tiempo de desarrollo (en días) de los estadios del mosquito *Anopheles gambiae*

Temperatura ($^{\circ}C$)	Huevo	Larva	Pupa	Huevo-Adulto
15.1	2	25.8	2	29.8
18	1.5	19.1	1.5	22.1
21.9	1	12	1	14
22.1	1	14	1	16
23.5	1	10	1	12
24.6	1	9	1	11
25.3	1	10	1	12
25.4	1	8	1	10
25.4	1	8	1	10
25.5	1	8	1	10
26.8	1	8	1	10
27.5	1	6	1	8
28.2	1	7	1	9
28.4	1	7	1	9
28.9	1	6	1	8
30.7	1	5	1	7
31.3	1	4	1	6

calculado a través de la expresión 3.1, el mosquito pasa a la etapa madura (cambio en el atributo etapa).

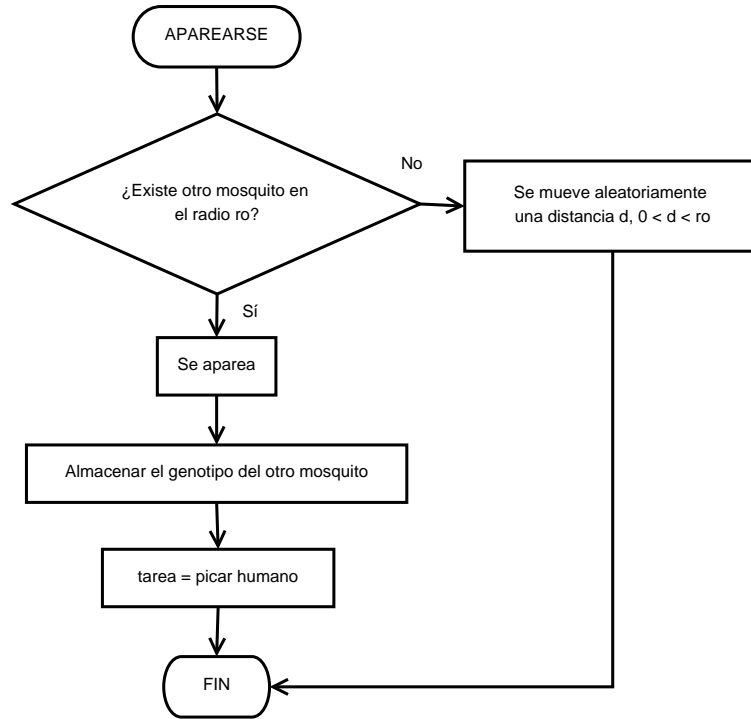


Figura 3.5: Algoritmo de ejecución de la actividad de “apareamiento” del mosquito

La primera actividad que desarrolla el mosquito tras realizar la transición al estado maduro es aparearse. En el proceso de reproducción de los mosquitos, los machos fecundan a las hembras una vez estas emergen del agua. Dado que el parásito responsable de la Malaria es transmitido a los humanos exclusivamente a través de la picadura de los mosquitos hembra, los mosquitos machos no fueron incluidos explícitamente como agentes en el modelo. En los modelos basados en agentes el costo computacional (tiempo de ejecución de las simulaciones) aumenta a medida que se incrementa el número de agentes. La consideración de mosquitos machos como agentes en el modelo implicaría un mayor costo computacional injustificado, ya que estos no son determinantes en la dinámica de transmisión de la Malaria. En el modelo, consideramos que por cada mosquito hembra se encuentra un mosquito macho cercano a esta, de modo que una vez las hembras realizan la transición a la etapa madura son fecundadas. Esta consideración se hace necesaria para representar el proceso de reproducción al incluir la población de mosquitos transgénicos (el modelo que incluye la introducción de mosquitos transgénicos se presenta en el siguiente capítulo). Al considerar la introducción de una cepa de mosquitos transgénicos, surgen nuevos genotipos en la población de mosquitos tras el proceso de reproducción sexual. Estos genotipos se asocian a la resistencia del mosquito a la transmisión del parásito, de modo que bajo esta condición la población de mosquitos puede incluir mosquitos silvestres, mosquitos transgénicos homocigotos (tienen dos copias del gen que los hace resistentes a la transmisión del parásito) y mosquitos transgénicos heterocigotos (tienen una sola copia del gen que los hace resistentes). De esta manera, cuando suponemos un macho por cada hembra es posible representar adecuadamente el proceso de reproducción en la población de mosquitos teniendo en cuenta la proporción de vectores de cada genotipo. La descripción de la implementación de la introducción de mosquitos modificados genéticamente, se muestra detalladamente en el siguiente capítulo.

La actividad de apareamiento se ejecuta a través de la subrutina mostrada en la figura 3.5, en la que el mosquito inicialmente evalúa si existe otro agente mosquito en etapa madura en un radio r_0 . Este radio está determinado por la distancia de vuelo promedio diaria de un mosquito (200m - 400m)

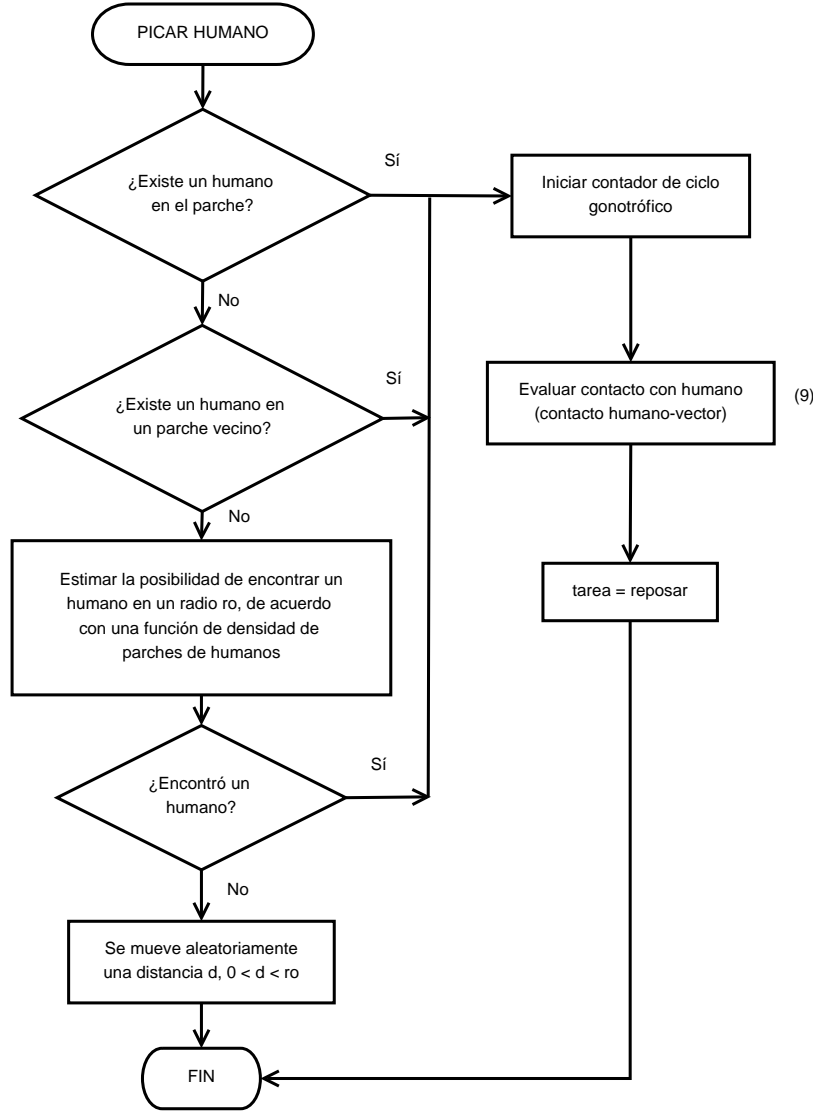


Figura 3.6: Algoritmo de ejecución de la actividad “picar humano”

[33] y la escala de tiempo representada en el modelo (1 día = 4 ticks). De modo que considerando una distancia de vuelo promedio diaria de 250m, en un paso de tiempo “tick” el mosquito podrá desplazarse en promedio 63 metros (250m / escala de tiempo), lo cual implica una cobertura de cuatro parches a la redonda de la ubicación del mosquito ($r_o = 4$ parches).

De esta manera, en caso que no exista otro mosquito en el radio de acción del mosquito en un determinado “tick”, el mosquito se mueve aleatoriamente dentro del radio de cobertura establecido y durante el siguiente tick continuará intentando “aparearse”. Si por el contrario, existe otro mosquito en un radio r_o , el mosquito se “aparea” almacenando el genotipo del otro mosquito y pasa a la siguiente actividad dentro del ciclo de alimentación y reproducción, la cual consiste en ingerir sangre para culminar el desarrollo de los huevos. La subrutina asociada al proceso de búsqueda de un humano y la ingestión de sangre se muestra en la figura 3.6.

De acuerdo con la ubicación del mosquito en la grilla cuando se va a iniciar la ejecución de esta subrutina se pueden presentar dos condiciones:

1. El mosquito se encuentra en un parche que no corresponde a un asentamiento de humanos.
2. El mosquito se encuentra en un parche que corresponde a un asentamiento de humanos.

En el primer caso es necesario que el mosquito se desplace en búsqueda de un lugar en el que se encuentre una concentración de humanos. Bajo esta condición se pueden presentar dos situaciones:

1. El mosquito se encuentra ubicado en un parche vecino a un parche que corresponde a un asentamiento de humanos. En este caso, el mosquito se dirige al parche de concentración de humanos vecino debido a que se encuentra en capacidad de percibir a una distancia de hasta 20 metros, el dióxido de carbono emitido por los humanos [27, 42].
2. El mosquito no se encuentra ubicado en un parche vecino a un parche de concentración de humanos. En este caso se define si el mosquito puede quedar ubicado en un parche de humanos que se encuentre dentro el radio de cobertura preestablecido r_o . La posibilidad de que el mosquito se ubique en un asentamiento de humanos se establece a partir de la evaluación de una función de distribución de probabilidad exponencial con parámetro ($\lambda = 0.3$), en la que la variable independiente corresponde a la cantidad de parches de concentración de humanos presentes en el radio r_o .

Si al evaluar las condiciones anteriores el mosquito aún queda ubicado en un parche que no corresponde a un asentamiento de humanos, el mosquito se moverá aleatoriamente y volverá a ejecutar la subrutina “picar humano” en el siguiente paso de tiempo. De otro lado, cuando un mosquito se encuentra ubicado en un parche que corresponde a un asentamiento de humanos, selecciona aleatoriamente uno de los humanos ubicados en este parche y lo pica, almacenando el valor del contador del tiempo de simulación (instante de tiempo en el que picó) en el atributo *ciclo - gon_x* y evaluando la posibilidad de transmisión del parásito dado el contacto con el humano.

El instante de tiempo en el que ocurre el contacto entre el humano y el mosquito es importante para determinar el momento en el que el mosquito culminará el desarrollo de los huevos (ciclo gonotrófico). Adicionalmente, a través de esta variable se define el instante en el que el mosquito pasa al estado expuesto, en caso que haya existido la transmisión del parásito. Para evaluar la posible transmisión del parásito tras el contacto humano-vector se ejecuta la subrutina descrita en la figura 3.7. Una vez el mosquito pica al humano, de acuerdo con los estados infecciosos del mosquito y el humano, pueden presentarse diferentes condiciones para la transmisión del parásito:

1. Contacto entre un humano susceptible (Sh) y un mosquito infectado (Iv). En este caso el parásito puede transmitirse del vector al humano con una probabilidad PhSE. Para evaluar la posibilidad de transmisión del parásito se calcula un número aleatorio entre 0 y 1. Si dicho número es menor al valor de PhSE, entonces se considera que el parásito ha sido transmitido al humano.
2. Contacto entre un mosquito susceptible (Sv) y un humano infectado (Ih). Bajo esta condición el parásito podrá transmitirse del mosquito al humano con una probabilidad PvSE. Para evaluar la posibilidad de transmisión del parásito se calcula un número aleatorio entre 0 y 1. Si dicho número es menor a PvSE, entonces se considera que el parásito ha sido transmitido al mosquito.
3. Contacto entre un mosquito susceptible (Sv) y un humano recuperado (Rh). Dado este tipo de contacto, un humano recuperado podrá transmitir el parásito al mosquito con una probabilidad (PvSE/10) [16]. Al igual que en los casos anteriores, el parásito será transmitido al mosquito si al generar un número aleatorio entre 0 y 1, este es menor a (PvSE/10).

Cuando se transmite el parásito, se realiza la transición del estado susceptible al expuesto y se almacena en el atributo *TvE_x* o *ThE_x* según corresponda (mosquito o humano respectivamente), el instante de tiempo en el que ocurrió la transmisión del parásito. Dentro del ciclo de alimentación y reproducción del mosquito, una vez el mosquito pica, espera en una zona cercana al lugar donde picó mientras realiza el proceso de digestión de la sangre y finaliza el desarrollo de los huevos. El

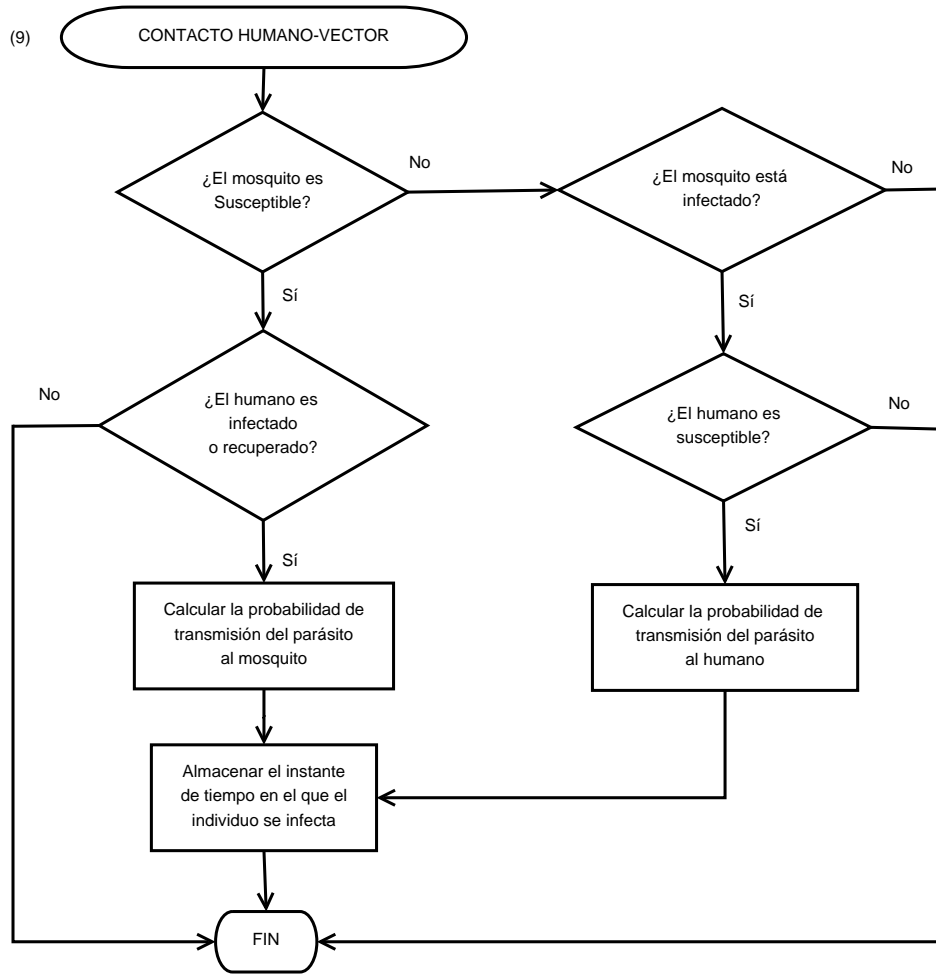


Figura 3.7: Algoritmo para evaluar el contacto humano-vector

desarrollo de estas actividades se implementaron por medio de la subrutina “reposar”.

En la subrutina “reposar”, el agente mosquito evalúa el atributo “tipo” de los parches vecinos al parche donde se encuentra ubicado y selecciona aleatoriamente uno que no corresponda a una concentración de humanos. Posteriormente, se desplaza al parche seleccionado y permanece allí hasta que concluye el proceso de maduración de los huevos, es decir, hasta que completa el ciclo gonotrófico. Aunque la duración del ciclo gonotrófico (tiempo que transcurre entre dos oviposiciones sucesivas) es dependiente de la temperatura, la escala de tiempo considerada en el modelo no permite incluir variaciones en este parámetro debido a cambios de temperatura. Dado que el ciclo gonotrófico tiene una duración promedio de dos días en áreas tropicales [63], en el desarrollo del modelo consideramos que un mosquito debe aguardar como mínimo dos días (8 ticks) antes de volver a picar y realizar otra oviposición. Una vez el mosquito ha digerido la sangre y se encuentra listo para oviposición los huevos y volver a empezar el ciclo de alimentación, busca un reservorio de agua para depositarlos.

En la figura 3.8 se muestra la subrutina ejecutada por los mosquitos para realizar el proceso de oviposición. Al inicio de esta subrutina, el mosquito evalúa que haya cumplido con el tiempo de duración del ciclo gonotrófico e inicia la búsqueda de un parche de agua para poner los huevos. De manera semejante al proceso de búsqueda de concentraciones de humanos, teniendo en cuenta la ubicación del mosquito en la grilla cuando se va a iniciar la ejecución de esta subrutina se pueden

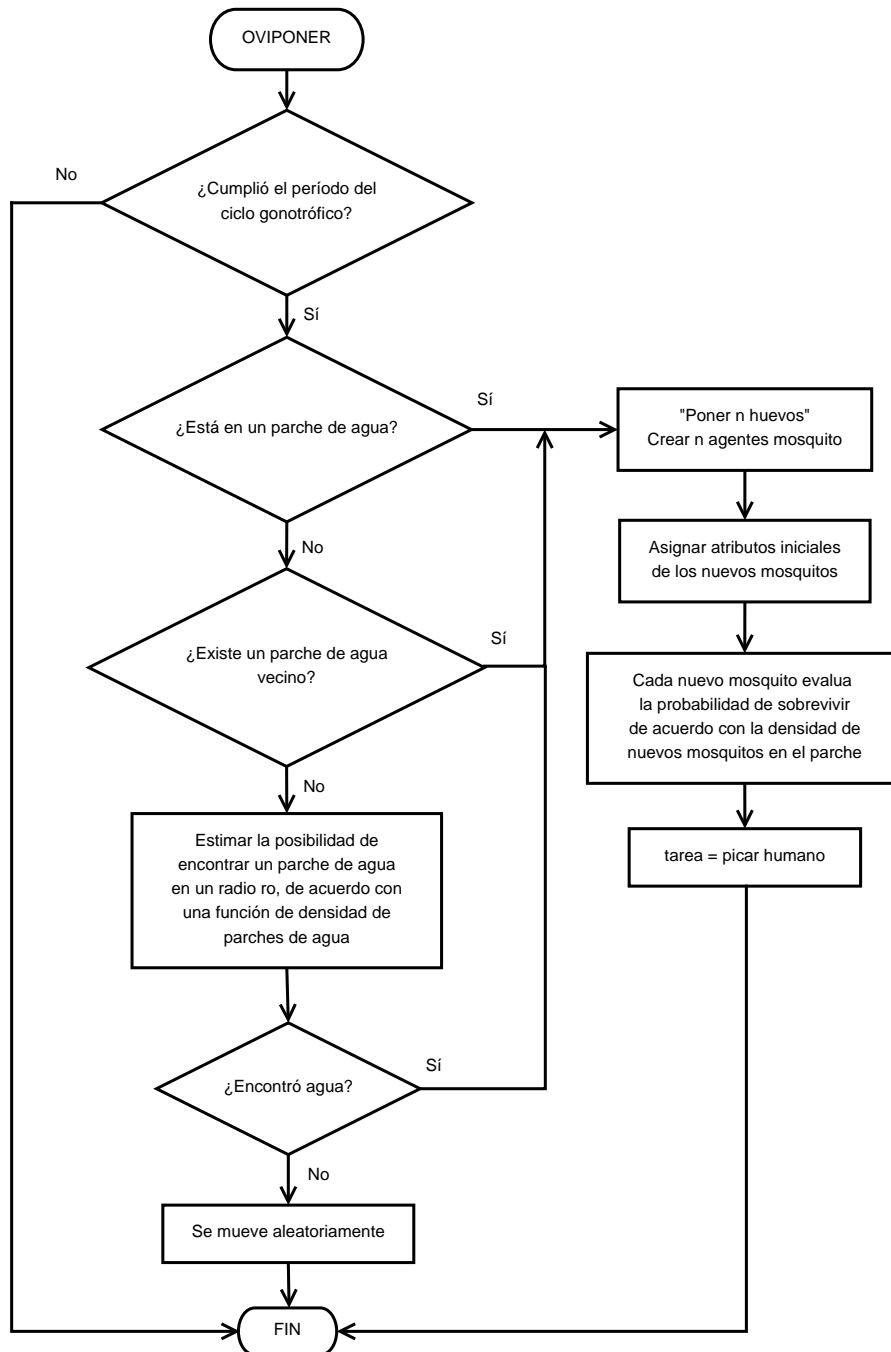


Figura 3.8: Algoritmo de la actividad “oviponer” del mosquito

presentar dos condiciones:

1. El mosquito no se encuentra en un parche de agua.
2. El mosquito se encuentra en un parche de agua.

En el primer caso es necesario que el mosquito se desplace en búsqueda de un reservorio de agua, condición bajo la cual se pueden presentar dos situaciones:

1. El mosquito se encuentra en un parche vecino a un parche de agua. En este caso el mosquito se ubicará en el parche de agua vecino.
2. El mosquito no se encuentra en un parche vecino a un parche de agua. En este caso se define si el mosquito puede quedar ubicado en un parche de agua que se encuentre dentro del radio de cobertura preestablecido r_o . La posibilidad de que el mosquito se ubique en un parche de agua se establece a partir de la evaluación de una función de distribución de probabilidad exponencial con parámetro ($\lambda = 0.3$), en la que la variable independiente corresponde a la cantidad de parches de agua presentes en el radio r_o .

Si al evaluar las condiciones anteriores, el mosquito aún queda ubicado en un parche que no corresponde a un reservorio de agua, el mosquito se desplazará aleatoriamente y volverá a ejecutar la subrutina “oviponer” en el siguiente tick. Adicionalmente, cuando un mosquito encuentra el reservorio de agua evalúa la cantidad de mosquitos inmaduros en ese parche. Varios estudios demuestran que el *An. gambiae* tiende a evitar la oviposición en zonas de alta densidad de mosquitos inmaduros [33]. Para representar este efecto, se estableció un umbral (capacidad de carga) de 5000 huevos/parche, valor que se estableció de acuerdo con parámetros reportados en trabajos previos [33]. En el modelo, la capacidad de carga establece la cantidad máxima de huevos que pueden existir en un parche de agua, de manera que si la cantidad de huevos en un determinado parche es superior a la capacidad de carga predefinida, el mosquito no podrá poner los huevos e iniciará un nuevo proceso de búsqueda para encontrar un parche en el que pueda oviponer. En caso que la cantidad de huevos presentes en el parche no exceda la capacidad de carga, el mosquito realiza el proceso de “oviposición” e inicia nuevamente el ciclo de alimentación y reproducción, ejecutando la subrutina “picar humano” para ingerir sangre y desarrollar nuevos huevos.

En promedio se estima que un mosquito pone alrededor de 100 huevos en cada oviposición [21]. Cuando un mosquito encuentra un reservorio de agua en el que puede oviponer, se crean 100 nuevos agentes mosquito en etapa inmadura y se asignan los valores iniciales de los atributos de cada nuevo agente. Los nuevos agentes permanecen en estado inmaduro hasta que cumplen el tiempo necesario (dependiente de la temperatura) para realizar la transición al estado maduro (mosquito adulto). Aunque durante este período los mosquitos no ejecutan ninguna actividad, existe la posibilidad que no lleguen a la etapa adulta debido a fenómenos de competencia y depredación que regulan el tamaño de la población de mosquitos en los estadios de huevo, larva y pupa (etapa acuática o inmadura) [21, 34]. En la siguiente sección se describe la implementación de esta condición en el modelo.

Ajuste de la población de mosquitos inmaduros

Los mosquitos pasan por distintas etapas durante su vida: huevo, larva, pupa y mosquito adulto [21]. Como se estableció previamente, las etapas de huevo, larva y pupa se agruparon en una etapa denominada “etapa inmadura”. El tamaño de la población de mosquitos inmaduros se regula a través de la presencia de depredadores y organismos patógenos [21], que definen las tasas de desarrollo de los distintos estadios de los mosquitos y la proporción de mosquitos inmaduros que sobreviven diariamente a estos [33, 34]. En el modelo, estos mecanismos de control se representaron en una subrutina denominada “ajuste del tamaño de la población inmadura”. En esta subrutina, en cada paso de tiempo una proporción de agentes en la etapa inmadura se selecciona aleatoriamente para morir. La proporción de mosquitos inmaduros que muere en cada “tick” junto con la capacidad de carga mencionada en la sección anterior, permiten mantener un tamaño estable de la población de mosquitos maduros. Adicionalmente, es importante resaltar que el valor de la proporción de mosquitos inmaduros que mueren se estableció considerando la relación entre el tamaño de la población de mosquitos y humanos característica de una zona de alta transmisión de Malaria [16].

Actualización de estados infecciosos

En el proceso de transmisión de la Malaria, los mosquitos pueden estar en uno de los siguientes estados infecciosos: susceptible, expuesto o infectado, mientras que los humanos pueden estar en el estado

susceptible, expuesto, infectado o recuperado. La transición del estado susceptible a expuesto tanto en mosquitos como en humanos, se puede dar exclusivamente tras el contacto humano-vector. De otro lado, las transiciones al estado infectado en los mosquitos, y al estado infectado, recuperado y susceptible en humanos, se encuentran determinadas por el tiempo promedio que un individuo permanece en los distintos compartimentos (expuestos, infectados, recuperados). A través de la subrutina “Actualización de estados infecciosos” se ejecutan en el modelo estas transiciones. En cada paso de tiempo se evalúa el valor del atributo “estado” de los agentes del modelo y a partir del estado infeccioso de los agentes se pueden presentar distintas transiciones:

1. Transición del estado expuesto al estado infectado. Para los humanos en estado expuesto, se compara el valor actual del contador de tiempo de simulación con el instante en el que el parásito fue transmitido al humano (ThE_x). En caso que esta diferencia sea igual al período de latencia del parásito en el humano ($ThEI$), el humano pasa al estado infectado y en el atributo ThI_x se almacena el instante de tiempo en el que sucedió esta transición. Para los mosquitos en estado expuesto, se realiza un procedimiento semejante comparando el contador de tiempo de simulación con el valor del atributo (TvE_x). En este caso, la transición al estado infectado sucederá si se ha cumplido el periodo de latencia del parásito en mosquitos ($TvEI$).
2. Transición del estado infectado al estado recuperado. Para los humanos en estado infectado, se compara el valor actual del contador de tiempo de simulación con el instante en el que el humano pasó al estado infectado (ThI_x). En caso que esta diferencia sea igual al tiempo promedio en que permanece un humano en estado infectado ($ThIR$), el humano pasa al estado recuperado y en el atributo ThR_x se almacena el instante de tiempo en el que sucedió esta transición.
3. Transición del estado recuperado al estado susceptible. La pérdida de inmunidad se representó como un proceso aleatorio en el que un número determinado de humanos en estado recuperado pasan al estado susceptible nuevamente. Adicionalmente, se consideró que un humano recuperado no puede permanecer en este compartimento por un tiempo mayor al tiempo promedio de inmunidad en humanos ($ThRS$) asociado a zonas de alta transmisión de Malaria. De esta manera, para los humanos en estado recuperado, en cada paso de tiempo de la simulación se compara el valor actual del contador de tiempo de simulación con el instante en el que el humano pasó al estado recuperado (ThR_x). En caso que esta diferencia sea igual al tiempo promedio de inmunidad en humanos ($ThRS$), el humano pasa al estado susceptible nuevamente.

Renovación de la población de humanos

En esta subrutina se ejecutan procesos que corresponden a la renovación de la población de humanos considerando tasas de natalidad, mortalidad y migraciones. Los parámetros asociados a estos procesos en su mayoría son dependientes del tamaño de la población de humanos y de acuerdo con la densidad de humanos considerada en el modelo, estos procesos implican una renovación en la población de apenas uno o dos individuos por mes. De esta manera, cada 120 ticks (1 mes) se crean y eliminan agentes “humanos” de acuerdo con las tasas definidas para zonas de alta transmisión de Malaria. En la tabla 3.4 se muestran algunos de los parámetros considerados en el modelo relacionados con estas tasas de renovación de la población de humanos.

Reporte de salidas del modelo

Durante el proceso de simulación del modelo, en cada paso de tiempo o “tick” se miden las siguientes variables: contador de tiempo de simulación (número de ticks), cantidad de mosquitos en etapa inmadura, cantidad de mosquitos en etapa madura, cantidad de mosquitos adultos en estado susceptible, expuesto e infectado, cantidad de humanos en estado susceptible, expuesto, infectado y en estado recuperado, temperatura y cantidad de parches de agua. Los valores de estas variables son guardados en cada paso de tiempo de simulación en un archivo delimitado por comas.

Tabla 3.4: Parámetros del modelo

	Descripción	Valor	Referencia
r_o	Distancia promedio de vuelo diaria de un mosquito	250m	[33]
huevos	Número de huevos que un mosquito ovipone	100	[21]
δ_i	Proporción de mosquitos en etapa inmadura que mueren diariamente	0.57	*
λ_i	Capacidad de carga (huevos/parche)	5000	[33]
PvSE	Probabilidad de transmisión del parásito de un humano a un mosquito	0.5	[16]
PhSE	Probabilidad de transmisión del parásito de un mosquito a un humano	0.25	*
TvEI	Duración promedio del periodo de latencia en mosquitos	10 días	[16]
ThEI	Duración promedio del periodo de latencia en humanos	12 días	[16]
ThIR	Duración promedio del periodo infeccioso en humanos	9.5 meses	[16]
ThRS	Duración promedio del periodo de inmunidad en humanos	5 años	[16]
λ_h	Tasa de nacimiento per capita en humanos (t^{-1})	1.1 e-04	[16]
δ_h	Tasa de mortalidad per capita en humanos (t^{-1})	4.2 e-05	[23]
$M\delta_h$	Tasa de mortalidad inducida por la enfermedad (t^{-1})	9 e -05	[16]
H_m	Número de migraciones por mes	2	*
H_{RS}	Número de personas que pierden inmunidad por mes	19	*
longevidad	Tiempo de vida del mosquito en etapa madura	2 - 3 semanas	[21]

* El valor de este parámetro fue obtenido a través de simulaciones.

3.3 Escenarios y resultados de simulación

Para observar la dinámica de transmisión de la Malaria considerando variaciones espaciales y ambientales, se ejecutaron distintos escenarios de simulación en los que se incluyeron cambios en el valor de la temperatura, la cantidad de reservorios de agua y la distribución espacial de parches de agua y asentamientos humanos. En las simulaciones realizadas, se consideraron condiciones iniciales endémicas y partiendo prácticamente de un punto libre de la enfermedad (condición en la que la proporción de humanos infectados es baja en comparación con el caso endémico). Las proporciones de humanos en los distintos estados infecciosos asociadas a estas condiciones se definieron de acuerdo a zonas de alta transmisión. Bajo una condición inicial endémica se consideraron los siguientes valores en las poblaciones de mosquitos y humanos: 98 humanos susceptibles, 5 expuestos, 135 infectados y 302 recuperados; 2700 mosquitos susceptibles, 930 expuestos y 370 infectados. Los valores iniciales en las poblaciones de humanos y mosquitos partiendo prácticamente de un punto libre de la enfermedad fueron establecidos de la siguiente manera: 500 humanos susceptibles, 10 expuestos y 30 infectados; 3700 mosquitos en estado susceptible, 100 en estado expuesto y 200 en estado infectado [16].

Debido a que en el modelo se incluyeron varios elementos aleatorios, tales como la ubicación específica de los distintos tipos de parches en la grilla, la posición inicial de agentes, algunos tipos de movimientos de los mosquitos, entre otros, cada uno de los escenarios de simulación propuestos fue simulado ocho veces con el fin de poder realizar observaciones concluyentes sobre los resultados obtenidos y no generalizar sobre aspectos que pudieran ser efecto de la componente aleatoria del modelo. De manera general, los resultados obtenidos en las simulaciones asociadas a cada escenario describen comportamientos cualitativamente semejantes, presentando algunas pequeñas variaciones en los valores específicos de las proporciones de humanos a lo largo del tiempo de simulación. Por esta razón, para cada escenario de simulación se mostrarán únicamente los resultados obtenidos en una realización, ya que estos reflejan en general los resultados obtenidos en varias de ellas.

En el primer escenario de simulación considerado se incluyó la condición inicial endémica. En este caso, las simulaciones fueron ejecutadas por 40 meses, a una temperatura de 32 grados centígrados,

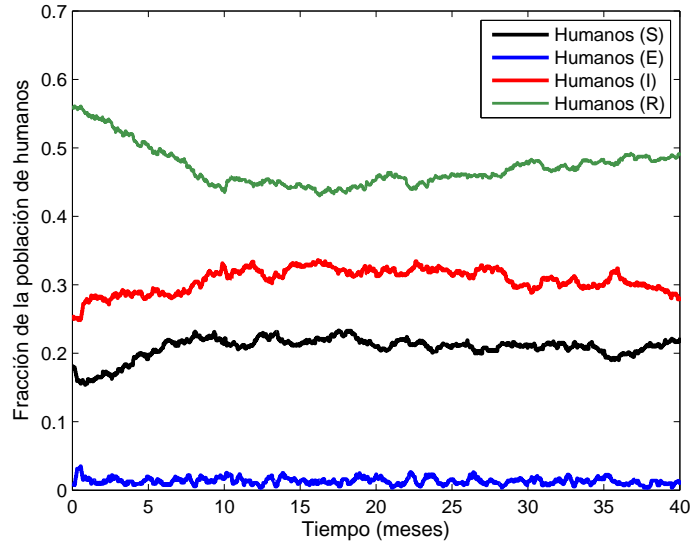


Figura 3.9: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto endémico

con una extensión de parches de agua correspondiente al 0.3 % del tamaño de la grilla y una proporción de asentamientos humanos del 1 %. En cuanto a la distribución espacial de los parches de agua y de asentamientos de humanos, estos se ubicaron aleatoriamente sobre una región que abarca la diagonal de la grilla.

La figura 3.9 muestra las proporciones de humanos en los estados susceptible, expuesto, infectado y recuperado, durante el periodo de simulación establecido. En esta figura se observa que las proporciones de humanos en los distintos estados infecciosos permanecen prácticamente estables durante todo el período de simulación, excepto los recuperados que se redujeron en un 5 %. En promedio, la proporción de humanos susceptibles tiene un valor cercano al 0.2, la proporción de humanos infectados es 0.29, la proporción de humanos recuperados 0.5 y tan sólo una proporción de 0.01 de la población de humanos permanece en el estado expuesto.

Al considerar una condición inicial en la que la población se encuentra prácticamente en un punto libre de la enfermedad y realizar simulaciones bajo las mismas condiciones ambientales y espaciales que las incluidas en el escenario endémico, se obtuvieron variaciones en las proporciones de la población de humanos, tal y como se muestra en la figura 3.10. En este caso, una vez inicia la simulación, la proporción de humanos infectados aumenta progresivamente hasta alcanzar un valor máximo cercano a 0.85 en el décimo mes. De manera análoga, la proporción de humanos susceptibles decrece alcanzando un valor mínimo aproximado de 0.15 en el mismo mes en que ocurre el pico máximo de humanos infectados. A partir del décimo mes, la cantidad de humanos infectados empieza a decaer y el número de humanos recuperados aumenta, mientras que la proporción de humanos en los estados expuesto y susceptible tienden a estabilizarse en un valor constante. Esta tendencia se mantiene aproximadamente hasta el mes 23, momento en el que la población de humanos refleja un estado endémico con proporciones semejantes a las obtenidas en la figura 3.9. Todas las simulaciones realizadas en este escenario presentan un comportamiento similar al descrito anteriormente, con variaciones máximas de ± 0.05 en las proporciones de humanos infectados, susceptibles y recuperados en el pico máximo y en el estado estable. Adicionalmente, es importante resaltar que la dinámica de transmisión en humanos en un escenario bajo una condición inicial en la que la población se encuentra en un punto prácticamente libre de la enfermedad, es semejante a la observada en el modelo determinístico planteado por Chitnis et al. [16].

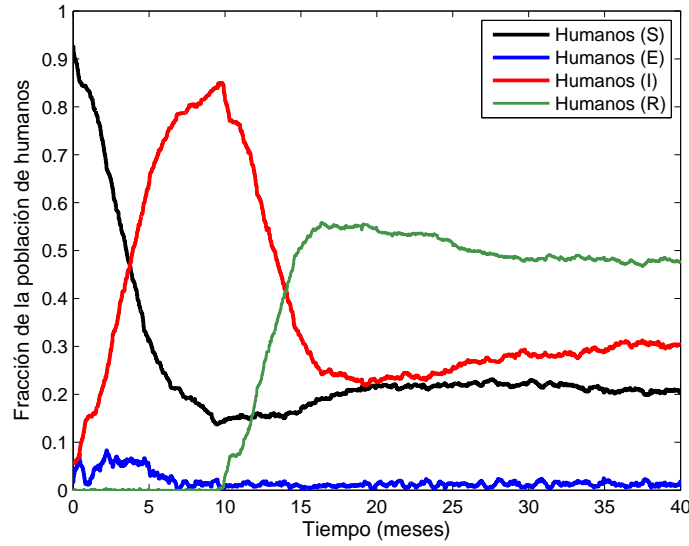


Figura 3.10: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto libre de la enfermedad

Hasta el momento, se han mostrado los resultados de simulación obtenidos al ejecutar el modelo bajo condiciones ambientales constantes y considerando una misma distribución espacial de parches de agua y asentamientos humanos. A continuación se presentarán los resultados de simulación en escenarios con variaciones periódicas de temperatura y cantidad de parches de agua.

Variaciones ambientales

Los cambios en las condiciones ambientales comprenden variaciones en el valor de la temperatura y la cantidad de parches de agua durante la ejecución de simulaciones del modelo. En escenarios con variaciones periódicas de temperatura, la temperatura varía entre 25 y 34 grados centígrados con una periodicidad de 12 meses. Dentro de este esquema de variación periódica de temperatura, al iniciar la ejecución del modelo, la temperatura tiene un valor de 34 grados centígrados y se decrementa gradualmente hasta llegar a un valor de 25 grados centígrados en el cuarto mes de simulación. Durante los siguientes cuatro meses, el valor de la temperatura se mantiene en el valor mínimo y luego se incrementa gradualmente por cuatro meses hasta que se alcanza nuevamente el valor máximo de temperatura definido.

De otro lado, en escenarios con variaciones periódicas en la cantidad de parches de agua, la extensión de parches de agua varía entre 0.2 % y 0.5 % cada 12 meses. El esquema de variación en la cantidad de parches de agua es semejante al definido para el caso de la temperatura, iniciando en el valor máximo y decrementándose progresivamente hasta alcanzar el valor asociado a la extensión mínima (0.2 %), en el cual permanece por cuatro meses. Posteriormente, la cantidad de parches de agua aumenta nuevamente durante cuatro meses hasta alcanzar el valor asociado a la extensión máxima (0.5 %).

En los escenarios con variaciones ambientales, los parches de agua y asentamientos humanos se distribuyeron aleatoriamente en cada simulación sobre la diagonal de la grilla. Las simulaciones en estos casos se realizaron nuevamente durante 40 meses, considerando condiciones iniciales asociadas a proporciones altas y bajas de humanos infectados (estado endémico y libre de la enfermedad). Las figuras 3.11 y 3.12 muestran las proporciones de humanos en los distintos estados infecciosos al con-

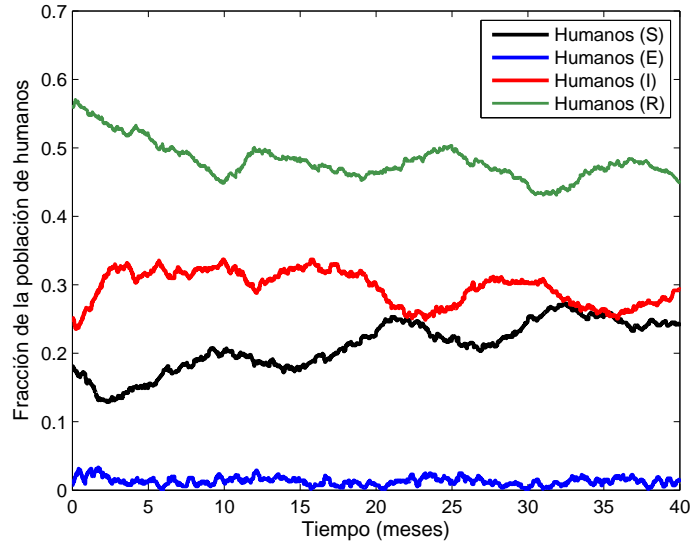


Figura 3.11: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de una condición endémica y variando periódicamente la cantidad de parches de agua

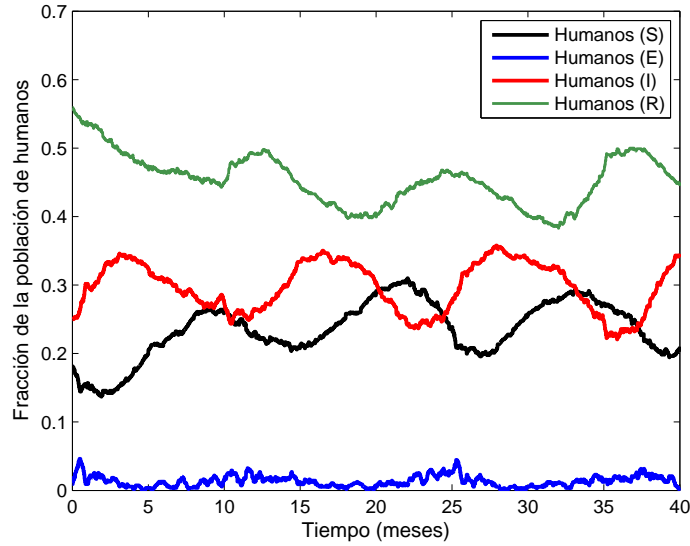


Figura 3.12: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de una condición endémica y variando periódicamente la temperatura

siderar variaciones en la cantidad de parches de agua y en la temperatura, respectivamente. En estos escenarios la condición inicial corresponde a un estado endémico.

Al comparar estos resultados con los obtenidos bajo condiciones ambientales constantes (ver figura 3.9), se observa que tanto en el caso de variación de cantidad de parches de agua como en el de variación de temperatura, las proporciones de humanos describen oscilaciones con una periodicidad semejante a la definida para las variables ambientales. Incrementos en la cantidad de parches de agua se traducen en un aumento en la proporción de humanos infectados y de manera semejante, incrementos

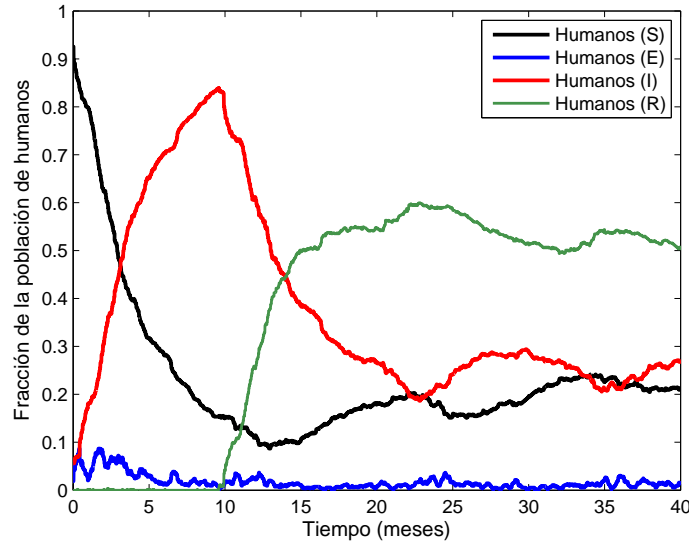


Figura 3.13: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto libre de la enfermedad y variando periódicamente la cantidad parches de agua

en la temperatura conllevan a aumentos en la proporción de humanos infectados. Este efecto se debe principalmente a que variaciones en la cantidad de reservorios de agua y en la temperatura, afectan el tamaño de la población de mosquitos. Por una parte el aumento en la cantidad de reservorios de agua implica una mayor disponibilidad de sitios para la oviposición de los mosquitos, lo cual se refleja en incrementos de los tamaños de las poblaciones de mosquitos en etapa inmadura y madura. De otro lado, mayores valores de temperatura disminuyen el tiempo de transición de los mosquitos de la etapa inmadura o acuática a la etapa adulta, aspecto que nuevamente se traduce incrementos en la cantidad de mosquitos adultos.

De esta manera, a través de las simulaciones realizadas, se evidenció que cambios periódicos en variables ambientales inciden en la dinámica de transmisión de Malaria, produciendo para el caso endémico oscilaciones alrededor de las proporciones de humanos en los distintos estados infecciosos. Al considerar estas mismas variaciones ambientales pero partiendo de un punto prácticamente libre de la enfermedad se obtienen los resultados mostrados en las figuras 3.13 y 3.14.

En estos casos, las variaciones en la temperatura y en la cantidad de parches de agua producen un valor pico de humanos infectados ligeramente distinto al obtenido bajo condiciones ambientales constantes. Como se mostró en simulaciones anteriores, valores constantes de temperatura y de número de parches de agua, produjeron una proporción máxima de humanos infectados cercana a 0.85 en el décimo mes. Al incluir variaciones ambientales, el porcentaje de humanos infectados máximo se presentó nuevamente en el décimo mes con un valor que para las distintas simulaciones realizadas osciló entre un 75 % y 85 %. De otro lado, al incluir variaciones ambientales, las oscilaciones en las proporciones de humanos en los distintos estados infecciosos asociadas a cambios en la temperatura y en la disponibilidad de reservorios de agua, sólo son diferenciables en el punto a partir del cual se alcanza un estado endémico, es decir, después del mes 23 de simulación.

Además de evaluar los efectos de variaciones ambientales sobre la dinámica de transmisión de la Malaria, también se simularon escenarios con distintas distribuciones espaciales de parches de agua y asentamientos humanos para observar el efecto de variaciones espaciales sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad. Los escenarios y resultados obtenidos asociados a variaciones espaciales,

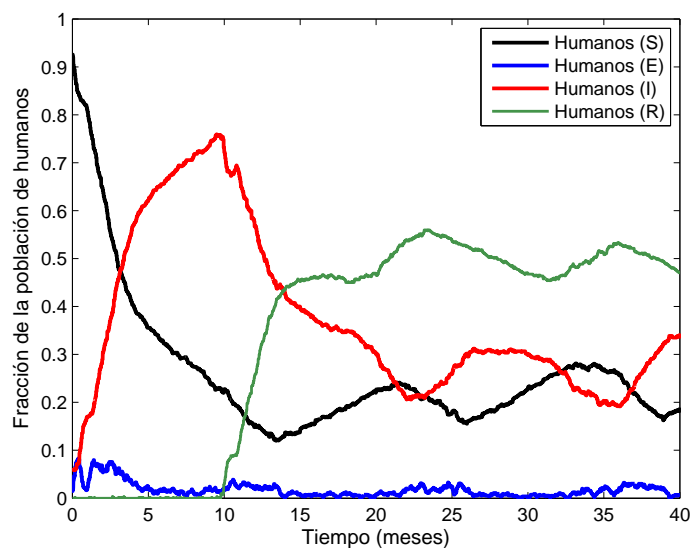


Figura 3.14: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos partiendo de un punto libre de la enfermedad y variando periódicamente la temperatura

se muestran en la siguiente sección.

Variaciones espaciales

De acuerdo con las posibles distribuciones de parches en la grilla definidas en el procedimiento “setup”, se seleccionaron algunas de estas para establecer escenarios de simulación con variaciones espaciales y determinar su incidencia en la dinámica de transmisión de la Malaria. Para los escenarios de simulación propuestos en esta sección, las variables ambientales se mantuvieron constantes durante la simulación. La temperatura se fijó en un valor de 32 grados centígrados, la extensión de reservorios de agua fue de 0.3 % del tamaño de la grilla, mientras que el 1 % correspondió a asentamientos humanos. Las simulaciones fueron realizadas durante 40 meses y partiendo de un punto prácticamente libre de la enfermedad.

En el primer escenario de simulación, los asentamientos humanos se distribuyeron en la región central de la grilla y los parches de agua fueron ubicados en zonas cercanas al perímetro del cuadrado que delimita la denominada región central de la grilla (cada parche de agua fue ubicado a un parche de distancia del perímetro de la región central). En este caso, los resultados son semejantes a los obtenidos en el escenario en el que parches de agua y asentamientos humanos fueron distribuidos en la región diagonal de la grilla (ver figura 3.10).

En el segundo escenario de simulación considerado, parches de agua y de asentamientos humanos se distribuyeron aleatoriamente en toda la grilla. En la figura 3.16 se muestra la dinámica de transmisión en humanos obtenida en una de las simulaciones realizadas para este escenario. La dinámica obtenida en las distintas simulaciones asociadas a este escenario es cualitativamente semejante a la mostrada en la figura anterior, sin embargo se presentan variaciones en el valor pico de humanos infectados y en los valores de las proporciones de humanos susceptibles, expuestos, infectados y recuperados en estado estacionario (a partir del mes 25). Para las distintas simulaciones realizadas, la proporción máxima de humanos infectados estuvo entre 0.3 y 0.5.

Respecto a los valores en estado estacionario, la proporción de humanos susceptibles tuvo valores entre 0.42 y 0.65, la de humanos infectados entre 0.1 y 0.3, y la de humanos recuperados entre 0.15 y

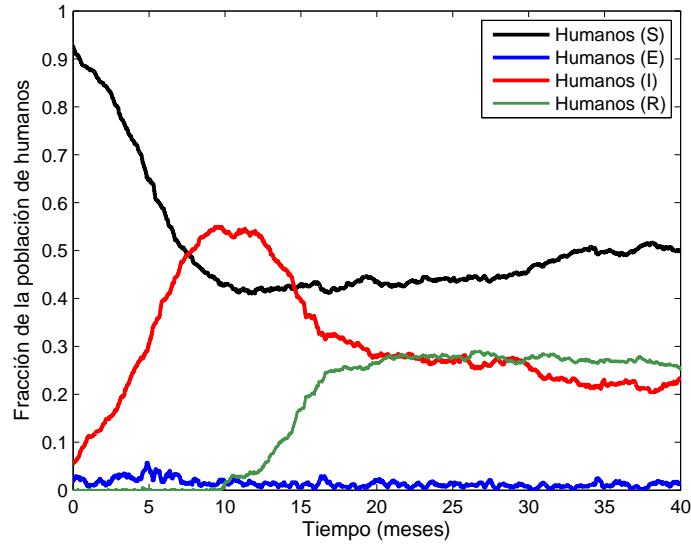


Figura 3.15: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando una distribución de asentamientos humanos en la región central de la grilla y parches de agua rodeando el perímetro de esta región

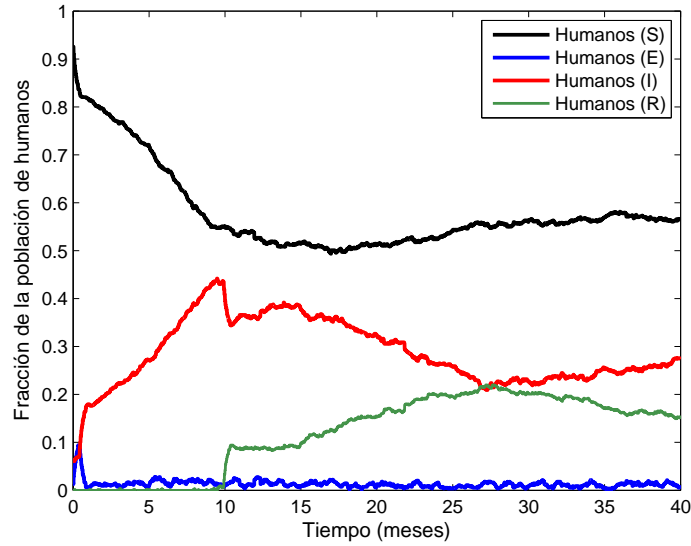


Figura 3.16: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando una distribución aleatoria de asentamientos humanos y reservorios de agua

0.3. De acuerdo con estos resultados, la componente aleatoria en la distribución de tipos de parches generó una mayor diversidad en los resultados obtenidos en relación al escenario anterior, escenario en el que el valor pico de humanos infectados fue de 0.85, y los valores estacionarios permanecieron en valores cercanos a 0.2 de humanos en estado susceptible, 0.01 en estado expuesto, 0.3 infectados y 0.49 recuperados, con variaciones máximas del 5 % en estos valores.

Para el tercer escenario de simulación considerado, la dinámica difiere en gran medida de la mos-

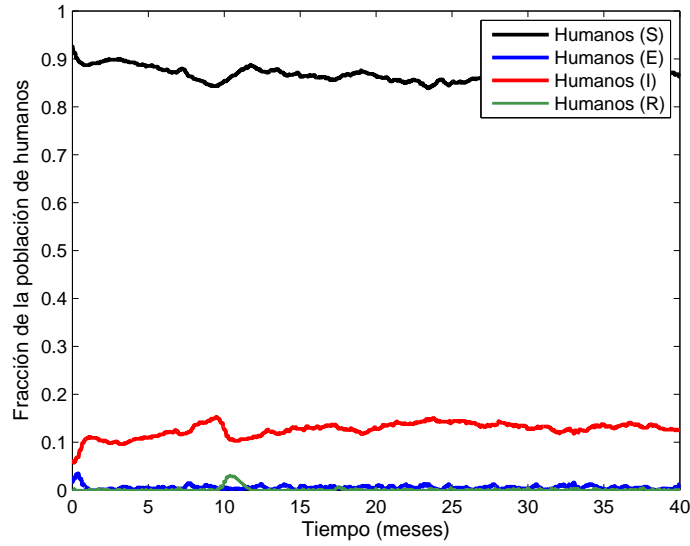


Figura 3.17: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando una distribución aleatoria de reservorios de agua y una ubicación de asentamientos humanos en la región central de la grilla

trada en los escenarios anteriores. En este caso los asentamientos humanos fueron ubicados en la región central de la grilla, mientras que los parches de agua se distribuyeron aleatoriamente en toda el área de la grilla. La figura 3.17 refleja la dinámica de transmisión de Malaria obtenida en algunas de las simulaciones realizadas bajo la distribución espacial de parches descrita. Como se observa en esta figura, no se presenta un brote de la enfermedad y la población permanece en un estado endémico en el que las proporciones de humanos en los distintos estados infecciosos son semejantes a las establecidas al inicio de la simulación.

En otros resultados de simulación obtenidos para este mismo escenario, se presentaron brotes de la enfermedad y la dinámica fue similar a la mostrada en la figura 3.16. Este efecto puede deberse a que los asentamientos humanos están concentrados en una región en particular, mientras que los reservorios de agua se encuentran dispersos en toda la grilla. La aleatoriedad en la ubicación de los parches de agua, puede hacer que en ocasiones todos los parches de agua queden muy alejados de las concentraciones de humanos y que en otros, algunos de los reservorios de agua se encuentren cerca a los asentamientos humanos, facilitando a los mosquitos la ingestión de sangre y oviposición de huevos. Estos resultados permiten considerar el hecho de que la distancia entre asentamientos humanos y zonas de oviposición, es un factor determinante en la dinámica de la transmisión de Malaria.

Con el fin de observar el efecto de la distancia entre asentamientos humanos y reservorios de agua sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad, se consideraron escenarios de simulación en los que se incrementó progresivamente la distancia entre parches de agua y parches asociados a concentraciones de humanos. Dentro de este grupo de escenarios, los parches de asentamientos humanos se ubicaron sobre el perímetro del cuadrado que delimita la región central de la grilla y los parches de agua se distribuyeron rodeando este perímetro. Inicialmente cada parche de agua se ubicó como primer vecino de un asentamiento humano, posteriormente se distribuyeron a dos parches de distancia y finalmente a cuatro parches de distancia de los asentamientos humanos. La figura 3.18 muestra la dinámica de transmisión de Malaria en humanos en el primer escenario considerado. En este caso, los resultados obtenidos son similares a los asociados al escenario en el que los parches (tanto de humanos como de agua) se encontraban en la región diagonal de la grilla, con una proporción máxima de humanos infectados de 0.9 y valores de estado estacionario de 0.16 susceptibles, 0.01 expuestos, 0.28

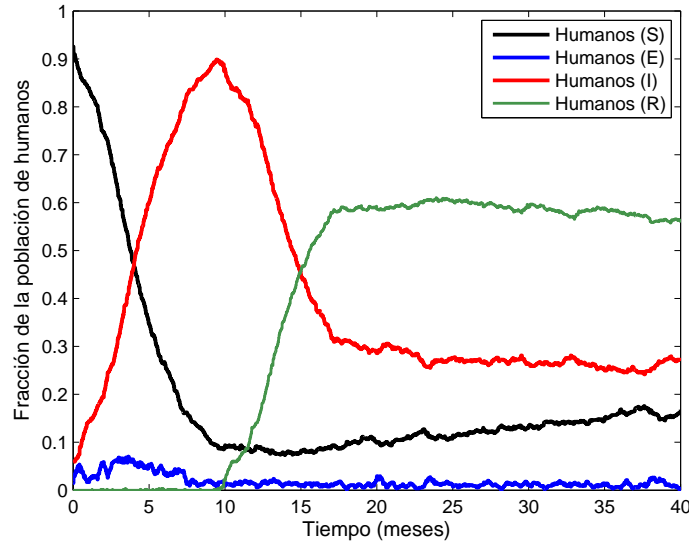


Figura 3.18: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en el caso en que los parches de agua son adyacentes a los asentamientos humanos

infectados y 0.55 recuperados.

Al incrementar la distancia entre parches de agua y concentraciones de humanos (2 parches de distancia) se obtuvieron los resultados que se muestran en la figura 3.19. Como puede observarse en esta figura, tanto el valor pico de humanos infectados como las proporciones finales de humanos recuperados disminuyeron tras aumentar la distancia entre reservorios de agua y asentamientos de humanos. La proporción de humanos infectados alcanzó un valor máximo cercano a 0.7 y la proporción de humanos recuperados tuvo un valor de estado estacionario de 0.4. De otro lado, la proporción de humanos infectados y expuestos en estado estacionario se mantuvieron en valores cercanos a los mostrados en el escenario anterior (0.29 y 0.01), mientras que la proporción de humanos susceptibles aumentó, alcanzando un valor de estado estacionario de 0.3. Bajo esta distribución espacial, la intensidad del brote es menor, lo cual conllevó a una disminución en la cantidad inicial de humanos infectados y a una mayor proporción de humanos susceptibles en el estado endémico.

Finalmente, al definir una distancia mínima de 4 parches (64 metros aproximadamente) entre reservorios de agua y asentamientos humanos, la dinámica de transmisión de la enfermedad cambia drásticamente respecto a los resultados mostrados previamente (ver figura 3.20). En este caso, no se presenta un brote pronunciado de transmisión de la enfermedad y aunque la proporción de humanos infectados en estado estacionario es ligeramente inferior (0.24) a la obtenida en escenarios anteriores (0.29), las proporciones asociadas a los demás estados infecciosos en la población de humanos presentaron una mayor variación. En estado estacionario, cerca del 75 % de la población de humanos permaneció en estado susceptible, el 24 % en estado infectado y el 1 % restante se distribuye entre los estados expuesto y recuperado.

Regiones de Colombia

Para el modelo desarrollado y a partir de datos de precipitaciones proporcionados por el IDEAM (cofinanciador del trabajo investigativo), se realizaron simulaciones considerando un estado inicial endémico y las condiciones ambientales de los municipios de Turbo y Puerto Berrío. Las simulaciones se ejecutaron con el valor de temperatura promedio anual de cada región y los cambios en los valores de precipitaciones se representaron en el modelo como variaciones proporcionales en la cantidad de

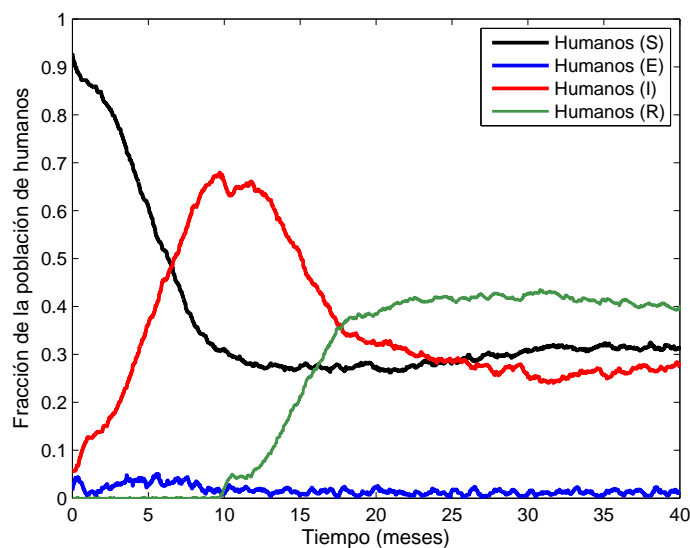


Figura 3.19: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en el caso en que los parches de agua se encuentran a dos parches de distancia de los asentamientos humanos

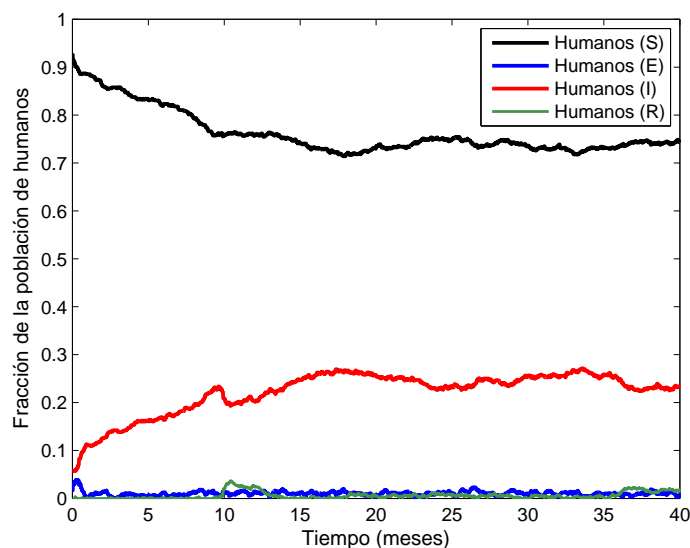


Figura 3.20: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en el caso en que los parches de agua se encuentran a cuatro parches de distancia de los asentamientos humanos

parches de agua. Las figuras 3.21 y 3.22 muestran la dinámica de transmisión en humanos bajo estas condiciones ambientales. En términos generales, de acuerdo con los resultados de simulación obtenidos, la cantidad de humanos infectados permanece cerca del estado endémico inicial pese a las variaciones en los niveles de precipitación considerados en los dos municipios, mientras que las proporciones finales de humanos susceptibles y recuperados difieren entre un municipio y otro.

Finalmente es importante aclarar que aunque las bases del modelo actual pueden emplearse para observar la dinámica de transmisión de Malaria en estas zonas, para realizar una representación

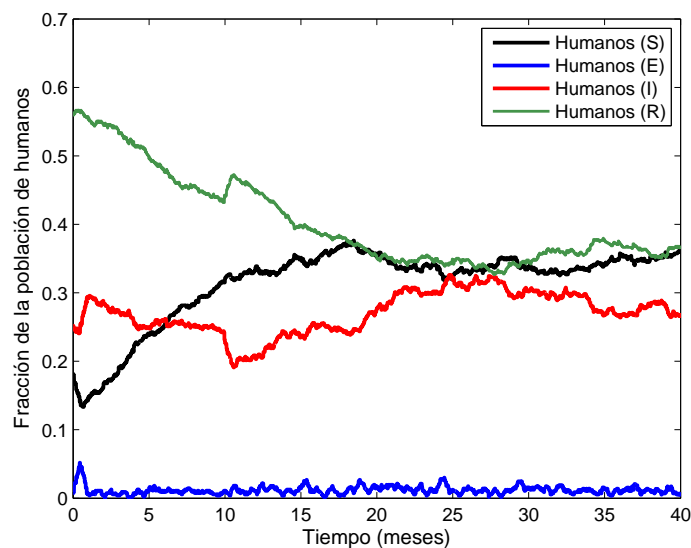


Figura 3.21: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando condiciones ambientales de Turbo, Antioquia

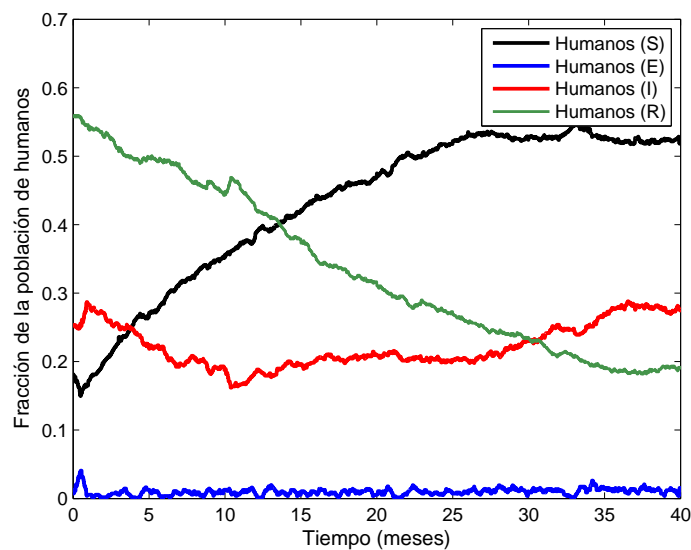


Figura 3.22: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos considerando condiciones ambientales de Puerto Berrio, Antioquia

adecuada de la misma, sería necesario redefinir los parámetros del modelo teniendo en cuenta las condiciones entomológicas, la especie de mosquito y parásito en estas regiones de Colombia, entre otros aspectos.

3.4 Resumen del capítulo

En este capítulo se mostró la implementación y resultados de simulación de un modelo basado en agentes que representa la dinámica de transmisión de Malaria en humanos y mosquitos. En el modelo se representaron aspectos asociados con el ciclo de alimentación y reproducción del mosquito *Anopheles gambiae*, la transmisión del parásito *P. falciparum* entre humanos y mosquitos, elementos ambientales como la temperatura y efectos de las precipitaciones, y variaciones espaciales en las distribuciones de asentamientos humanos y reservorios de agua. Con el fin de observar la dinámica de transmisión de la enfermedad en la población de humanos se desarrollaron simulaciones en escenarios partiendo de un punto libre de la enfermedad y un estado endémico, considerando variaciones ambientales y estableciendo diferentes distribuciones de asentamientos humanos y reservorios de agua. De acuerdo con los resultados obtenidos, el modelo representa de manera adecuada la dinámica de transmisión de Malaria para una zona de alta transmisión en estado endémico y no endémico. Adicionalmente, los resultados presentados en este capítulo (dinámica de la transmisión en estado endémico y no endémico) son semejantes a los presentados en un modelo determinístico con condiciones de transmisión similares a las consideradas en este modelo. De otro lado, al considerar variaciones ambientales, aumentos en la temperatura y en la cantidad de reservorios de agua produjeron incrementos en el número de mosquitos y aumentos en la proporción de humanos infectados. Finalmente, a través de los resultados de simulación obtenidos en escenarios en los que se incluyeron variaciones espaciales, la distancia entre asentamientos humanos y reservorios de agua se identificó como un factor determinante en la dinámica de transmisión de Malaria en humanos. En el siguiente capítulo se presentará la descripción e implementación del modelo que incluye medidas de control, el cual se basa en el modelo desarrollado en este capítulo.

Capítulo 4

Medidas de control

En el capítulo anterior se describió la implementación del modelo que representa la dinámica de transmisión de Malaria entre humanos y vectores. A través de simulaciones del modelo se observó la dinámica de poblaciones de mosquitos y humanos en los diferentes estados infecciosos, bajo distintas condiciones ambientales y espaciales. En este capítulo se presentará la descripción del modelo que incluye acciones de control, junto con los resultados de simulación obtenidos en distintos escenarios de control propuestos. Las medidas de control consideradas en el modelo incluyen: insecticida de acción residual (IRS - Indoor Residual Spraying), mosquiteros tratados con insecticida (ITN - Insecticide Treated Nets), drenaje y la introducción de mosquitos transgénicos o modificados genéticamente (GMMs - Genetically Modified Mosquitoes). Finalmente, se presentará un análisis de sensibilidad local y global para evaluar el efecto de variaciones de parámetros sobre las salidas del modelo.

4.1 Descripción del modelo

A partir del modelo que se desarrolló en el capítulo anterior se incluyó el efecto sobre la población de mosquitos y sobre las interacciones vector-humano de la aplicación de estrategias de control tales como: insecticidas de acción residual, mosquiteros tratados con insecticida, drenaje y mosquitos modificados genéticamente.

Insecticidas de acción residual (IRS) y mosquiteros tratados con insecticida (ITN)

La aplicación de insecticidas de acción residual (IRS) y el uso de mosquiteros tratados con insecticida (ITNs), constituyen las medidas de control empleadas con mayor frecuencia para el control de la Malaria. El insecticida de acción residual se aplica en casas, de modo que el grado de protección asociado a esta medida de control se confiere a todas las personas que se encuentren en este lugar. De otro lado, por cada mosquitero se considera un humano protegido. En el modelo, la aplicación de IRS se asocia a un parche, mientras que el uso de ITN estará relacionado con un humano en particular.

La eficacia de estas medidas de control depende de diversos factores que incluyen el comportamiento de la población de mosquitos, el tipo de insecticida empleado y el grado de resistencia a los insecticidas desarrollado por los mosquitos. En términos generales, las medidas de control relacionadas con insecticidas (IRS e ITN) producen tres tipos de efectos en los mosquitos: repelencia, inhibición de la alimentación y mortalidad. En un estudio realizado por Okumu et al., se desarrollaron experimentos en campo con el fin de medir estos efectos en una población de mosquitos considerando distintos insecticidas para IRS e ITN. Comparando un escenario de control y un escenario en ausencia de control, los investigadores establecieron el porcentaje de mosquitos que no lograban entrar a casas tratadas con IRS o ITN (repelencia), mosquitos que salían de estos lugares sin haber picado (inhibición de alimentación) y mosquitos que fueron encontrados muertos al interior de estas casas (mortalidad) [56]. Los grados de repelencia, inhibición de la alimentación, toxicidad y duración de estos efectos,

Tabla 4.1: Efectos de insecticidas sobre los mosquitos

Tipo de insecticida	Medida de control	Repelencia (%)	Inhibición de alimentación (%)	Mortalidad (%)	Duración
DDT	IRS	72.2	29	49.9	6 meses
Bendiocarb	IRS	20.8	87.5	92.9	2 meses
Alfa-cipermetrina	ITN	22.7	68	58	3 años
Deltametrina	ITN	16.2	90.6	73	3 años

asociados a los insecticidas considerados para el desarrollo del modelo se resumen en la tabla 4.1.

En el modelo, se establecieron valores de probabilidad asociados a estos factores con el fin de determinar la posibilidad de repelencia, inhibición de alimentación o muerte de un determinado mosquito tras el contacto con una de estas medidas de control. De esta manera, si un mosquito entra en contacto con un mosquitero impregnado con Deltametrina, tiene una probabilidad de 0.16 de ser repelido, de 0.9 de no poder alimentarse y de 0.73 de morir. Bajo esta aproximación, se espera que en relación a los mosquitos que tienen contacto con ITNs en promedio el 16 % sean repelidos, el 90 % no puedan alimentarse y el 73 % mueran, tal y como se muestra en la tabla 4.1.

Drenaje

La función principal de un sistema de drenaje es permitir la evacuación de aguas que se acumulan en depresiones topográficas de terrenos y que en el contexto de la Malaria, constituyen en lugares propicios para la oviposición y reproducción de los mosquitos que transmiten la enfermedad. Los sistemas de drenaje se componen típicamente de canales y estaciones de bombeo (cuyo uso depende de las condiciones geográficas). La red de canales que hace parte del sistema de drenaje debe ser limpiada periódicamente y en el caso de la presencia de estaciones de bombeo, se debe garantizar el uso apropiada de las mismas con el fin de mantener el sistema bajo condiciones óptimas de funcionamiento.

En el modelo, la implementación de la estrategia de drenaje implica la desaparición de reservorios de agua, inhabilitándolos como lugares para la oviposición de huevos. Adicionalmente, en el desarrollo del modelo se consideró la posibilidad de la aplicación de esta medida de control de manera periódica o continua. Una periodicidad en esta medida de control refleja la falta de mantenimiento del sistema de drenaje durante algunos períodos de tiempo, lo cual implica el resurgimiento de los reservorios de agua.

Mosquitos modificados genéticamente - GMMs

La introducción de mosquitos modificados genéticamente se ha considerado recientemente como una medida alternativa a los métodos empleados tradicionalmente para el control de la Malaria. Los mosquitos transgénicos se caracterizan por ser vectores ineficientes en la transmisión de la enfermedad, debido a la presencia de un gen antiparasitario que bloquea el ciclo del desarrollo del parásito en el intestino del mosquito.

En el modelo desarrollado se representó el efecto en la población de mosquitos silvestres y en la dinámica de transmisión de Malaria tras incluir una cepa de mosquitos transgénicos. La introducción de mosquitos transgénicos implica la aparición de nuevos genotipos en la población de mosquitos debido al proceso de reproducción sexual entre las variedades silvestre y transgénica en esta población. En el modelo, se consideraron tres posibles genotipos: silvestre, homocigoto y heterocigoto. En la población de mosquitos silvestres no hay presencia del gen que hace a los vectores refractarios al desarrollo del parásito. Por otra parte, los mosquitos del genotipo homocigoto se caracterizan por tener dos copias del gen antiparasitario. Finalmente, el genotipo heterocigoto hace referencia a los mosquitos

que tienen una sola copia de dicho gen. Los mosquitos transgénicos (homocigotos y heterocigotos) al alimentarse de sangre infectada presentan una reducción en la producción de ooquistes (que dan origen a los esporozoitos que transmiten el parásito a los humanos, ver figura 2.1), lo cual se traduce en una disminución en la capacidad de transmisión del parásito de estos vectores. En el modelo, para los mosquitos homocigotos y heterocigotos, se consideraron reducciones en la infectividad del orden del 82 % y 95 %, de acuerdo con datos reportados experimentalmente por Ito et al. [37].

Adicionalmente, los mosquitos transgénicos resistentes a la Malaria presentan una ventaja de aptitud cuando se alimentan de sangre infectada con el parásito *Plasmodium*. Esta variación en la aptitud se manifiesta en la producción de huevos y en la mortalidad, de manera que los mosquitos transgénicos tienen una mayor fecundidad y expectativa de vida cuando se alimentan de sangre infectada con parásitos. En el modelo, la aptitud se refleja exclusivamente en la cantidad de huevos promedio que pone un mosquito en una ovipostura.

4.2 Implementación de medidas de control en el modelo

A partir del modelo propuesto en el capítulo anterior, se añadieron nuevos atributos a los agentes del modelo y se establecieron nuevas reglas para representar el efecto de incluir medidas como IRS, ITN, drenaje y mosquitos modificados genéticamente. En esta sección se describirá la implementación de estos elementos en el modelo que representa la dinámica de transmisión de Malaria entre vectores y humanos.

IRS e ITN

Con el fin de implementar estas medidas de control en el modelo propuesto previamente, se incluyeron nuevos parámetros asociados a la probabilidad que un mosquito sea repelido (*IRS-rep* e *ITN-rep*), que un mosquito no pueda picar (*IRS-inhibición* e *ITN-inhibición*) y que muera (*IRS-tox* e *ITN-tox*), tras el contacto con insecticidas de acción residual IRS o mosquiteros tratados con insecticida ITN. Los valores de estos parámetros dependen del tipo de insecticida usado (en el proceso de simulación se consideraron dos insecticidas para cada medida de control). Adicionalmente, se incluyeron dos nuevos atributos: *protección-IRS?*, asociado a los parches y *protección-ITN?*, asociado a los humanos. El valor de estos atributos, establece si un determinado parche fue rociado con insecticida o si un humano en particular cuenta con un mosquitero.

Al incluir estas estrategias de control, se realizaron ajustes en las subrutinas “picar humano” y “contacto humano-vector”. En la subrutina “picar humano” se evalúan los efectos de repelencia, inhibición de alimentación y mortalidad asociados al IRS, mientras que para el ITN sólo se evalúa el efecto de repelencia. La inhibición de alimentación y mortalidad asociada al ITN, depende del contacto con un humano específico y por esta razón se evalúa en la subrutina “contacto humano-vector”.

Cuando un determinado agente “mosquito” realiza la ejecución de la subrutina “picar humano”, establece si se encuentra ubicado en un parche en el que exista un humano. Como complemento al modelo presentado en el capítulo anterior, una vez el mosquito se encuentra en un parche en el que existe al menos un humano, se determina si el parche ha sido rociado con insecticida (*protección-IRS?*=Sí) o si alguno de los humanos de ese parche cuenta con un mosquitero (*protección-ITN?*=Sí). En el caso en que el mosquito se encuentra en un parche con IRS:

1. Se calcula un número aleatorio (entre 0 y 1) y se establece si es menor a *IRS-rep*, si se cumple esta condición el mosquito se mueve aleatoriamente a otro parche (efecto repelente).
2. Se calcula un número aleatorio (entre 0 y 1) y se establece si es menor a *IRS-inhibición*, si se cumple esta condición el mosquito se mueve aleatoriamente a otro parche (efecto de inhibición de alimentación).

3. Se calcula un número aleatorio (entre 0 y 1) y se establece si es menor a *IRS-tox*, si se cumple esta condición el mosquito muere (efecto de mortalidad).

Posteriormente se determina si alguno de los humanos del parche en el que se encuentre el mosquito tiene ITN; en cuyo caso se calcula un número aleatorio y si este es menor a *ITN-rep*, el mosquito se mueve aleatoriamente a otro parche. De otro lado, la evaluación de los efectos asociados a la inhibición de alimentación y mortalidad, se consideraron en la subrutina “contacto humano-vector”. En este caso, si el mosquito va a picar a un humano protegido con ITN, se ejecutan las siguientes instrucciones:

1. Se calcula un número aleatorio (entre 0 y 1) y se establece si es menor a *ITN-inhibición*, si se cumple esta condición el mosquito se mueve aleatoriamente a otro parche (efecto de inhibición de alimentación).
2. Se calcula un número aleatorio (entre 0 y 1) y se establece si es menor a *ITN-tox*, si se cumple esta condición el mosquito muere (efecto de mortalidad).

Al terminar de ejecutar esta nueva base de reglas, es posible que el mosquito ya no quede ubicado en un parche de humanos y en consecuencia deba continuar buscando un humano para picar; o por el contrario, que los efectos de repelencia, inhibición de alimentación y mortalidad no lo hayan afectado. Bajo esta condición el mosquito continuará ejecutando la subrutina “picar-humano” y “contacto humano-vector”, evaluando la posibilidad de transmisión del parásito.

Drenaje

La estrategia de drenaje se implementó en el modelo a través de la consideración de un nuevo atributo en los parches y una modificación en la subrutina “oviponer”. El atributo *drenado?* determina si un parche se encuentra drenado, y en caso que así sea, ya no estará disponible como un sitio para la oviposición de los mosquitos. Durante la ejecución de la subrutina “oviponer”, planteada en el capítulo anterior, el mosquito debía encontrar un parche de agua. Ante la nueva posibilidad que un parche sea drenado, el mosquito además de verificar que se encuentre en un parche de agua, debe evaluar el valor del atributo *drenado?*. De esta manera, el mosquito sólo podrá realizar el proceso de oviposición si se encuentra en un parche de agua y que no se encuentre drenado. Dentro de las posibilidades de simulación en el modelo de esta estrategia, se consideró la aplicación periódica y continua del proceso de drenaje. De acuerdo con el grado de cobertura de esta medida de control, un número de parches de agua se seleccionan aleatoriamente para ser “drenados”. En el caso de un esquema de drenaje continuo, los parches permanecen en esta condición durante todo el tiempo de simulación. Bajo un esquema periódico, un número de parches se selecciona aleatoriamente para ser “drenados” durante el tiempo en el que se encuentra activa la medida de control, posteriormente estos parches vuelven a habilitarse como lugares para la oviposición durante el periodo en el que se suspende la acción de drenaje. El inicio de un nuevo período de drenaje, implica nuevamente la selección aleatoria de parches de agua para ser drenados.

GMMs

La introducción de mosquitos transgénicos se representa por medio de procesos de herencia genética que se desarrollan como resultado de la reproducción sexual entre las poblaciones de mosquitos transgénicos y silvestres. Dentro de este proceso es importante tener en cuenta que la resistencia al desarrollo del parásito en los mosquitos transgénicos es el resultado de una manipulación genética que inserta un solo gen sintético en el mosquito, razón por la que la resistencia a la enfermedad en la población de mosquitos se determina por dos posibles alelos. Un alelo es una variación de un gen, que en este caso puede representar la presencia del transgen que confiere resistencia (alelo R) o la ausencia del mismo (alelo W). Como resultado del proceso de reproducción surgen tres genotipos (posibles combinaciones entre las diferentes variantes de un gen): mosquitos silvestres (W,W), transgénicos homocigotos (R,R) y transgénicos heterocigotos (R,W).

El proceso de reproducción sexual se basa en los conceptos de genética evolutiva y las leyes de Mendel, las cuales establecen una serie de postulados sobre la transmisión de características de los organismos padres a sus hijos. A través de estas leyes, es posible establecer los genotipos que surgen ante un determinado cruce entre individuos de la población de mosquitos. De esta manera, si por ejemplo consideramos un cruce entre un mosquito transgénico homocigoto y uno transgénico heterocigoto, los genotipos de los descendientes quedarán definidos como se muestra en la tabla 4.2.

Tabla 4.2: Proporción de genotipos que surgen del cruce entre un mosquito transgénico homocigoto y uno transgénico heterocigoto

Cruce genotipos: $(R, W) \times (R, R)$		(R,W)	
		R	W
(R,R)	R	(R,R)	(R,W)
	R	(R,R)	(R,W)

En este caso, los descendientes corresponden a 1:2 del genotipo transgénico homocigoto y 1:2 del genotipo transgénico heterocigoto, es decir, que la mitad de mosquitos que surgen de este cruce son del genotipo homocigoto y la otra mitad del heterocigoto. Este mismo procedimiento se realizó considerando los diferentes posibles cruces entre genotipos de la población de mosquitos. En la tabla 4.3 se muestran los resultados de estos cruces, en particular, se presentan los genotipos resultantes y la proporción de descendientes asociados a estos.

Hasta el momento, se han mencionado algunos elementos teóricos que deben considerarse para representar el proceso de introducción de mosquitos transgénicos. Para implementar este proceso y sus efectos sobre la transmisión de Malaria en el modelo propuesto, se complementaron las subrutinas “contacto humano-vector” y “oviponer”, presentadas en el capítulo anterior. Elementos asociados a la disminución en la infectividad de los mosquitos transgénicos se incluyeron en la subrutina “contacto humano-vector”, mientras que los aspectos relacionados con el proceso de herencia genética se consideraron en la subrutina “oviponer”. Dentro de la subrutina “contacto humano-vector”, al evaluar la posibilidad de transmisión del parásito de un determinado humano a un mosquito o viceversa, se realizaron los siguientes ajustes:

1. En caso que un mosquito transgénico (homocigoto o heterocigoto) se encuentre en el estado infectado y el humano en estado susceptible, la probabilidad de transmisión del parásito del mosquito al humano $PhSE$ se reduce debido a la inhibición en la producción de ooquistes del mosquito transgénico. El grado de inhibición se estableció como un parámetro del modelo *infectividad* y su valor se determinó de acuerdo con los datos reportados en [37]. De esta manera, el factor $(PhSE * infectividad)$ determina el nuevo umbral para evaluar la posibilidad de transmisión del parásito de un mosquito transgénico en el estado infectado, a un humano en el estado susceptible.
2. Dado que la ventaja competitiva (variación en la producción de huevos) asociada a los mosquitos transgénicos se presenta en el caso en el que los mosquitos hayan ingerido sangre infectada, se incluyó un nuevo atributo en los agentes “mosquitos” que refleja esta condición. Cuando un mosquito se infecta con el parásito, se almacena en el atributo *sangre-inf?* dicha condición.

Además de los ajustes realizados en la subrutina “contacto humano-vector”, también se incluyeron nuevos atributos y reglas dentro de la subrutina “oviponer”. Una vez un determinado agente “mosquito” ejecuta esta subrutina, evalúa el valor de los atributos *gen-1* y *gen-2*, que hacen referencia al genotipo propio y el genotipo del mosquito con el cual se “apareó”. Dependiendo del valor de estos atributos, se establece la proporción de huevos de cada genotipo que pondrá el mosquito, de acuerdo con la tabla 4.3.

Tabla 4.3: Proporción de genotipos en el proceso de reproducción

Genotipos de los padres	Silvestre (W,W)	Homocigoto (R,R)	Heterocigoto (R,W)
Silvestre (W,W)	1.0 (W,W)	1.0 (R,W)	0.5 (W,W) 0.5 (R,W)
Homocigoto (R,R)	1.0 (R,W)	1.0 (R,R)	0.5 (R,W) 0.5 (R,R)
Heterocigoto (R,W)	0.5 (W,W) 0.5 (R,W)	0.5 (R,W) 0.5 (R,R)	0.25 (W,W) 0.5 (R,W) 0.25 (R,R)

Respecto al modelo presentado en el capítulo anterior, además de las variaciones asociadas a la reproducción sexual de distintos genotipos presentes en la población de mosquitos, se incluyó un nuevo elemento relacionado con la ventaja de aptitud que se presenta en los genotipos homocigoto y heterocigoto, cuando un mosquito perteneciente a una de dichas poblaciones se alimenta de sangre infectada con el parásito. En el modelo se incluyeron tres entradas que definen la aptitud (ventaja competitiva) de cada genotipo en relación al silvestre: *aptitud-silvestre*, *aptitud-homo* y *aptitud-hetero*.

La variable *aptitud-silvestre* (definida por defecto en uno) indica que un mosquito del genotipo silvestre pone 100 huevos en cada oviposición, que corresponde a la cantidad de huevos definida por defecto en el parámetro *huevos*. Los valores de las entradas *aptitud-homo* y *aptitud-hetero*, típicamente pueden variarse entre 0.95 y 1.5 de acuerdo con valores reportados en trabajos previos [23]. Estas variaciones implican una mayor o menor cantidad de huevos que un mosquito de un determinado genotipo pone en cada oviposición, de acuerdo con el valor de aptitud establecido. De esta manera, si se considera un valor de aptitud del genotipo homocigoto de 0.95, la cantidad de huevos que pone un mosquito homocigoto se reducirá en un 5 % respecto al valor del parámetro *huevos*, es decir, pondrá 95 huevos en cada oviposición. De otro lado, si se considera un valor de aptitud del genotipo homocigoto de 1.2, la cantidad de huevos que pone un mosquito con este genotipo se incrementa en un 20 % respecto al valor del parámetro *huevos*, es decir, pondrá 120 huevos en cada oviposición.

En definitiva, un valor de aptitud por encima de uno, implica un aumento proporcional en la cantidad de huevos preestablecida en el parámetro *huevos*, mientras que una reducción se presenta con valores de aptitud inferiores a uno. Es importante aclarar que esta variación en la cantidad de huevos (asociada a la aptitud), sólo se presenta si el mosquito se alimenta previamente con sangre infectada, de lo contrario al momento de ejecutar la subrutina “oviponer”, la cantidad de huevos que pone el mosquito corresponde al valor preestablecido (100 huevos).

4.3 Escenarios y resultados de simulación

En esta sección se presentan los resultados obtenidos tras realizar simulaciones del modelo en distintos escenarios de control. Dentro de los distintos escenarios de simulación propuestos se consideraron aplicaciones independientes y combinadas de IRS, ITN, drenaje e introducción de mosquitos modificados genéticamente. En cada uno de los escenarios considerados se realizaron ocho simulaciones debido a los elementos estocásticos del modelo (ubicación inicial de agentes, disposición de parches de agua y de humanos en la grilla, algunos movimientos aleatorios de los mosquitos, entre otros).

Las simulaciones fueron ejecutadas con una distribución espacial de los parches de agua y de concentración de humanos en la diagonal de la grilla. Las condiciones iniciales de las poblaciones de humanos y mosquitos fueron establecidas de acuerdo con la condición inicial endémica en una zona de alta transmisión de Malaria [16]. Adicionalmente, los escenarios de control fueron simulados entre 40 y 100 meses.

Tabla 4.4: Escenarios de Control con IRS

	Tipo de insecticida	Cobertura (%)	Aplicación
1	DDT	50	Continua
2	DDT	80	Continua
3	Bendiocarb	50	Continua
4	Bendiocarb	80	Continua
5	DDT	50	Una vez al año
6	Bendiocarb	50	Una vez al año

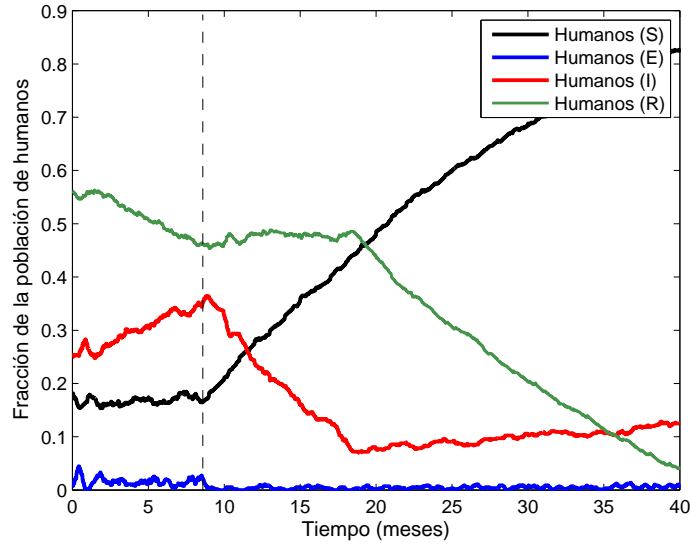


Figura 4.1: Dinámica de transmisión de Malaria en un escenario con aplicación continua de IRS, cobertura del 50 % y usando Bendiocarb como insecticida. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

Control con IRS

Las simulaciones relacionadas con esta medida de control se ejecutaron por 40 meses, a una temperatura de 32 grados Celsius, con una extensión de parches de agua correspondiente al 0.3 % del tamaño de la grilla y una proporción de asentamientos humanos del 1 %. Los distintos escenarios considerados para esta medida de control se muestran en la tabla 4.4 e incluyen dos tipos de insecticidas, coberturas del 50 % y 80 %, esquemas de aplicación continuos y periódicos. La cobertura en este caso hace referencia al porcentaje de asentamientos humanos rociados con IRS y el tipo de aplicación indica la periodicidad con la cual se incluye la medida de control. Una aplicación continua implica que una vez la acción del IRS pierde efectividad, el IRS es aplicado nuevamente de manera inmediata.

La figura 4.1 muestra la dinámica de transmisión de Malaria en humanos tras simular el escenario 3 partiendo de un punto endémico. En este escenario la acción de control fue introducida en el octavo mes (línea punteada), usando Bendiocarb como insecticida, con una cobertura del 50 % y bajo un esquema de aplicación continuo.

Como puede observarse en la figura 4.1, la proporción de humanos infectados empieza a disminuir una vez se incluye la estrategia de control en el octavo mes. Simultáneamente, la proporción

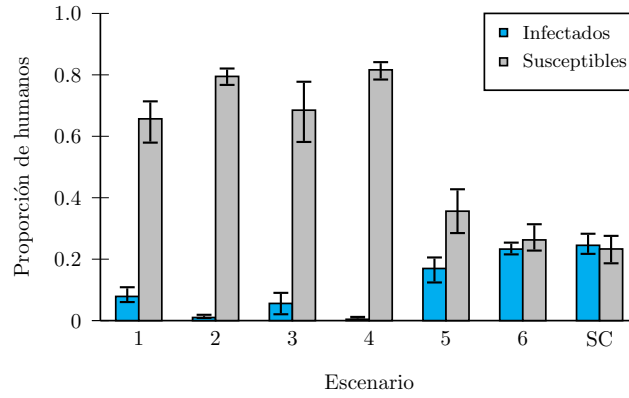


Figura 4.2: Proporciones finales de humanos susceptibles e infectados en escenarios con IRS. Las barras corresponden al promedio del valor final de humanos susceptibles e infectados en las ocho simulaciones realizadas, y los bigotes representan los valores finales máximos y mínimos obtenidos. SC, corresponde al escenario sin control.

de humanos susceptibles aumenta a medida que la proporción de humanos infectados disminuye. El decremento en la cantidad de humanos infectados sucede hasta el mes 18, momento en el cual se establece un nuevo nivel endémico en el que el porcentaje de humanos infectados es cercano al 10 %. Esta dinámica se presenta de manera similar en los escenarios con aplicación continua (1, 2, 3 y 4), salvo algunas variaciones en los valores finales de proporciones de humanos en los distintos estados infecciosos.

La figura 4.2 muestra el valor promedio, máximo y mínimo de las proporciones finales de humanos susceptibles e infectados en los distintos escenarios de control con IRS. El valor promedio para cada escenario se obtuvo como el promedio de valores finales obtenidos en las ocho simulaciones realizadas, mientras que el valor máximo y mínimo se estableció como el valor final más alto y más bajo obtenido entre las ocho simulaciones de cada escenario. SC hace referencia al escenario sin control.

De acuerdo con los escenarios de control considerados, es posible analizar los efectos sobre la transmisión de Malaria bajo distintas condiciones de cobertura, tipo de insecticida empleado y esquemas de aplicación de IRS. Al analizar los resultados obtenidos en escenarios con diferentes niveles de cobertura y un esquema de aplicación continuo, se observa que la cobertura afecta las proporciones finales de humanos infectados y susceptibles. En escenarios con cobertura del 80 % (escenarios 2 y 4), la proporción de humanos infectados se redujo (en un 98 % respecto al escenario sin control), la proporción de humanos susceptibles aumentó y la Malaria fue prácticamente eliminada.

Al disminuir la cobertura al 50 %, manteniendo un esquema de aplicación continuo (escenarios 1 y 3), la cantidad de humanos infectados se reduce en una menor proporción respecto a los escenarios con mayor cobertura (77 % menos de humanos infectados respecto al escenario sin control). Adicionalmente, una reducción en la cobertura, refleja una mayor variación en los valores finales obtenidos en las ocho simulaciones realizadas en cada escenario. Esto es evidente al comparar la diferencia entre los valores máximos y mínimos obtenidos en escenarios de alta cobertura (80 %) y de cobertura moderada (50 %), de modo que los escenarios con una mayor cobertura presentan un rango de variación más pequeño en las proporciones finales de humanos susceptibles e infectados.

De otro lado, dentro de esquemas de aplicación continuos de IRS a un mismo nivel de cobertura, se presentan pequeñas variaciones en los valores finales dependiendo del tipo de insecticida emplea-

Tabla 4.5: Escenarios de Control con ITN

	Tipo de insecticida	Cobertura (%)	Aplicación
7	Alfa-cipermetrina	50	Continua
8	Alfa-cipermetrina	80	Continua
9	Deltametrina	50	Continua
10	Deltametrina	80	Continua
11	Deltametrina	50	Una vez cada 4 años

do. En los escenarios en los cuales el Bendiocarb fue usado como insecticida, se presentó una mayor reducción en la proporción de humanos infectados que en los escenarios en los que se empleó DDT. Como se puede observar en la tabla 4.1, el Bendiocarb tiene valores de mortalidad e inhibición de alimentación altos, mientras que el DDT tiene una mayor acción repelente. De esta manera, estos resultados sugieren que insecticidas con alto grado de inhibición de alimentación y mortalidad, tienen un mayor efecto sobre la transmisión de la enfermedad que aquellos con un alto grado de repelencia.

Finalmente, se evaluaron los efectos sobre la transmisión de Malaria con esquemas de aplicación no continuos. Como se puede observar en la figura 4.2, dentro del esquema de aplicación periódico de IRS (escenarios 5 y 6), los efectos del Bendiocarb sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad son prácticamente nulos y esta es muy similar a la descrita en un escenario en ausencia de control. Adicionalmente, a diferencia de los escenarios de aplicación continua de IRS, el DDT tiene un mayor efecto sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad. En el escenario asociado al DDT (escenario 5), aunque la cantidad de humanos infectados no decrece tan rápido ni en la misma proporción que bajo un esquema de aplicación continuo, la proporción de humanos infectados se reduce progresivamente hasta alcanzar un valor final menor al obtenido empleando Bendiocarb como insecticida bajo las mismas condiciones de aplicación. Este efecto puede relacionarse con la duración del IRS al usar distintos insecticidas, ya que el DDT tiene una duración tres veces mayor que el Bendiocarb. En los escenarios en los que el IRS se aplica sólo una vez al año, la acción de control estará activa mientras el insecticida aún tenga algún efecto, es decir que el control se ejerce durante medio año en el caso del DDT, mientras que al emplear Bendiocarb la condición de control sólo está activa durante 1/6 de año. Los resultados obtenidos indican que en los casos de aplicación periódica de IRS, la relación entre el tiempo durante el cual permanece activa la medida de control y el tiempo en ausencia de control, se convierte en un elemento determinante en la dinámica de transmisión de Malaria.

Control con ITN

Las simulaciones relacionadas con mosquiteros tratados con insecticida se ejecutaron entre 40 y 60 meses, a una temperatura de 32 grados Celsius, con una extensión de parches de agua correspondiente al 0.3 % del tamaño de la grilla y una proporción de asentamientos humanos del 1 %. Los distintos escenarios considerados para esta medida de control se muestran en la tabla 4.5 e incluyen dos tipos de insecticidas, coberturas del 50 % y 80 %, esquemas de aplicación continuos y periódicos. La cobertura en este caso hace referencia al porcentaje de humanos protegidos con un mosquitero tratado con insecticida y el tipo de aplicación indica la periodicidad con la cual se incluye la medida de control. Una aplicación continua implica que una vez la acción del ITN pierde efectividad, la medida de control se aplica nuevamente de manera inmediata.

La dinámica de transmisión de Malaria en humanos en los escenarios considerados, es semejante a la obtenida en escenarios de control con IRS. Bajo esquemas de aplicación continuos de ITN, la dinámica describe un comportamiento similar al mostrado en la figura 4.1, presentando un decremento en la proporción de humanos infectados hasta estabilizarse en nuevo punto endémico. La figura 4.3 muestra las proporciones finales de humanos infectados y susceptibles en los escenarios enumerados en la tabla 4.5.

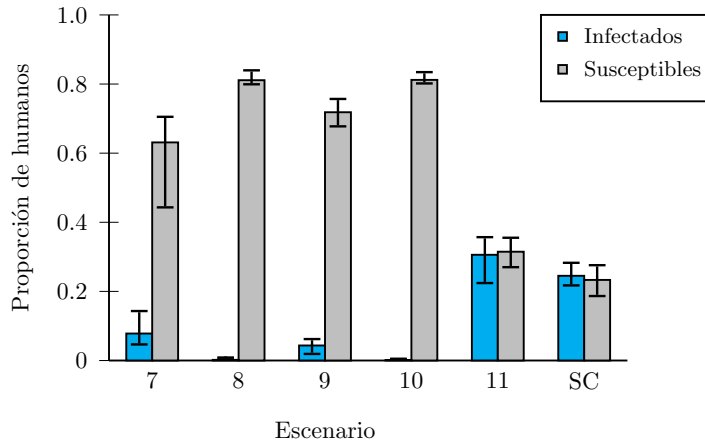


Figura 4.3: Proporciones finales de humanos susceptibles e infectados en escenarios con ITN. Las barras corresponden al promedio del valor final de humanos susceptibles e infectados en las ocho simulaciones realizadas, y los bigotes representan los valores finales máximos y mínimos obtenidos. SC, corresponde al escenario sin control.

Al comparar los resultados mostrados en la figura 4.3 con los obtenidos en escenarios de control con IRS (figura 4.2), se observa que las proporciones finales de humanos infectados y susceptibles son similares entre escenarios con las mismas condiciones de cobertura y esquemas de aplicación. De manera análoga al análisis realizado en los escenarios de control con IRS, niveles de cobertura altos dentro de un esquema de aplicación continuo de ITN, tienen un mayor impacto en la reducción de humanos infectados y generan una menor variación en las proporciones finales obtenidas en varias simulaciones de un mismo escenario. Adicionalmente, los escenarios en los que se emplearon insecticidas con un alto grado de mortalidad e inhibición de alimentación, nuevamente fueron los que incidieron en mayor medida sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad.

Finalmente, en escenarios con un esquema de aplicación periódico de ITN se mantuvo la tendencia mostrada en los escenarios de control con IRS bajo este mismo esquema de aplicación. Mientras que una protección continua con mosquiteros tratados con insecticida tiene un efecto importante, disminuyendo los niveles de transmisión del parásito a humanos, una aplicación periódica no tiene un efecto considerable en la reducción de la cantidad de humanos infectados e inclusive puede incrementar la proporción final de humanos infectados por encima del valor endémico inicial, como se puede observar en los resultados de simulación del escenario 11 en la figura 4.3.

Drenaje

Los escenarios de simulación relacionados con la estrategia de drenaje se muestran en la tabla 4.6. En estos casos los distintos escenarios considerados incluyeron variaciones en la cobertura del drenaje y la periodicidad en la aplicación de esta medida de control. Para este tipo de estrategia de control, la cobertura se refiere al porcentaje de parches de agua que son drenados y que ya no pueden considerarse como sitios para la reproducción (oviposición) de mosquitos.

Los resultados de simulación obtenidos para escenarios en los que el proceso de drenaje se aplicó continuamente, describen una dinámica similar a la presentada previamente en otros escenarios de control (IRS, ITN) bajo el mismo esquema de aplicación. Una vez se inicia el proceso de drenaje, la proporción de humanos infectados disminuye hasta un nuevo valor endémico, el cual corresponde a alrededor de una cuarta parte del valor inicial de humanos en estado infectado. Al mismo tiempo, la proporción de

Tabla 4.6: Escenarios de Control con Drenaje

	Cobertura (%)	Aplicación	Período de drenaje	Período de no drenaje
12	40	Continua	-	-
13	60	Continua	-	-
14	80	Continua	-	-
15	50	Periódica	1 año	1 año
16	50	Periódica	6 meses	1 año
17	80	Periódica	1 año	1 año
18	80	Periódica	6 meses	1 año

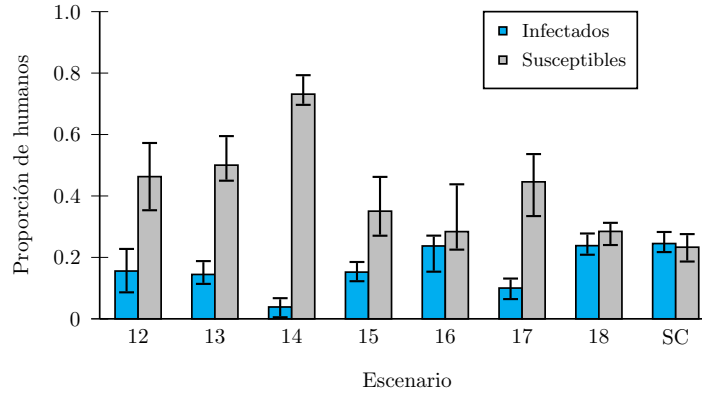


Figura 4.4: Proporciones finales de humanos susceptibles e infectados en escenarios con drenaje. Las barras corresponden al promedio del valor final de humanos susceptibles e infectados en las ocho simulaciones realizadas, y los bigotes representan los valores finales máximos y mínimos obtenidos. SC, corresponde al escenario sin control.

humanos en estado susceptible aumenta hasta alcanzar un valor pico de 0.7. Como puede observarse en la figura 4.4, una mayor cobertura en escenarios con esquemas de aplicación continuo (escenarios 12, 13 y 14) tuvieron un mayor impacto en la dinámica de transmisión de la enfermedad, reduciendo la fracción de humanos infectados y aumentando la de humanos susceptibles. Este efecto era de esperarse, ya que una mayor cobertura en la estrategia de drenaje implica una mayor reducción en los sitios de reproducción de los mosquitos.

Adicionalmente, es importante resaltar que el impacto de esta medida de control no es tan drástico como en intervenciones que involucran IRS (insecticida con acción residual) e ITN (mosquiteros tratados con insecticida) con niveles semejantes de cobertura. Estos resultados sugieren que la cantidad de sitios de reproducción de mosquitos no es tan determinante como la distancia entre estos y los asentamientos humanos, una observación que concuerda con los resultados de la investigación desarrollada por Gu et al. [33].

De otro lado, como en los escenarios de control con IRS e ITN, una aplicación periódica de la estrategia de drenaje parece tener un efecto indeseable en la dinámica de transmisión de Malaria (ver figura 4.5). En el modelo, una aplicación periódica de la estrategia de drenaje implica que una vez

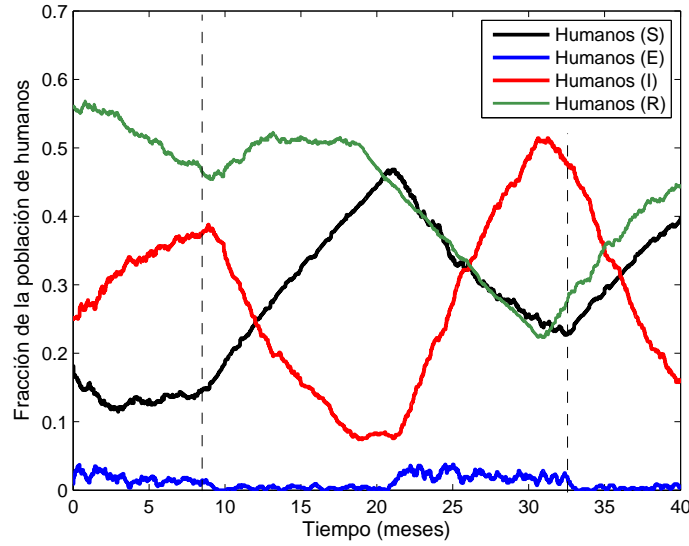


Figura 4.5: Dinámica de transmisión de Malaria en un escenario con aplicación periódica de la estrategia de drenaje, con una cobertura del 80 %. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

la acción de control es suspendida, los reservorios de agua que fueron drenados previamente vuelven a estar disponibles como sitios de oviposición para los mosquitos. La dinámica de transmisión de la enfermedad en humanos en el escenario 17 muestra que la interrupción de la acción de control en el mes 20 generó un nuevo brote. A partir de este mes, la proporción de humanos infectados aumenta hasta alcanzar un valor cercano a 0.5 en el mes 32, momento en el que el proceso de drenaje se inicia nuevamente. Los resultados mostrados en la figura 4.5 son similares para todos los escenarios con esquemas periódicos de drenaje. En estos casos, la dinámica parece estar afectada en gran medida por los cambios entre los períodos de drenaje y los períodos de no drenaje.

Mosquitos modificados genéticamente

Los escenarios de simulación considerados para evaluar el impacto sobre la transmisión de Malaria al incluir una cepa de mosquitos transgénicos se enumeran en la tabla 4.7. En todos los escenarios propuestos, se introdujeron 50 mosquitos transgénicos (correspondientes a un 2 % del tamaño de la población de mosquitos maduros) en el octavo mes de simulación. Los escenarios incluyen variaciones en la aptitud y en el nivel de infectividad asociado a la presencia del gen refractario en los genotipos heterocigoto y homocigoto. Finalmente, las simulaciones se realizaron durante 100 meses bajo condiciones ambientales constantes ($32^{\circ}C$, parches de agua con una extensión del 0.3 % y asentamientos humanos con una extensión del 1 %).

La figura 4.6 muestra la proporción de los distintos genotipos presentes en la población de mosquitos a lo largo del tiempo de simulación del escenario 19. En este caso, los homocigotos tienen una ventaja de aptitud del 20 % respecto al genotipo silvestre, mientras que los mosquitos heterocigotos tienen una ventaja del 10 %. En los resultados de simulación obtenidos se observa que la proporción de mosquitos heterocigotos empieza a crecer desde el momento en el que se incluye la cepa de mosquitos transgénicos, mientras que el número de mosquitos homocigotos empieza a aumentar considerablemente casi un año después de la introducción de mosquitos modificados genéticamente. Cerca del mes 35,

Tabla 4.7: Escenarios de Control con Mosquitos Transgénicos

	Aptitud Silvestre	Aptitud Homocigoto	Aptitud Heterocigoto	Infectividad (%)
19	1	1.2	1.1	5
20	1	1.2	0.95	5
21	1	1.1	1.2	5
22	1	0.95	1.2	5
23	1	0.95	1.5	5
24	1	1.2	1.1	18
25	1	1.1	1.2	18
26	1	0.95	1.2	18
27	1	0.95	1.5	18

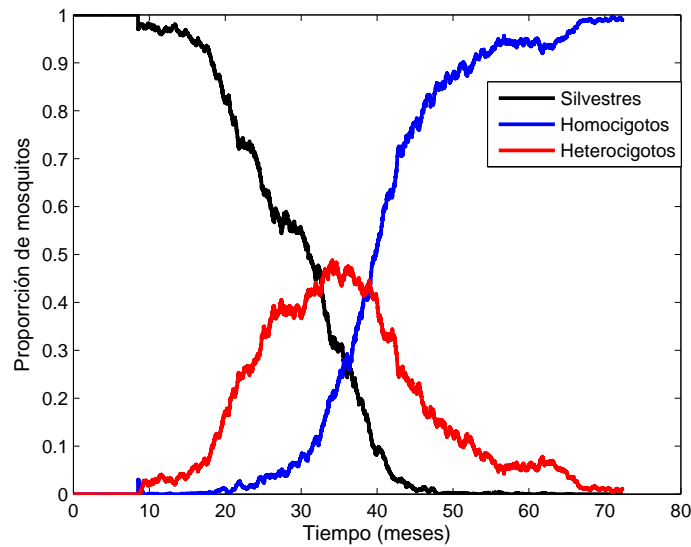


Figura 4.6: Dinámica del proceso de invasión en un escenario con mosquitos transgénicos en el que homocigotos y heterocigotos son más aptos. Fracción de la población de mosquitos en los genotipos silvestre, homocigoto y heterocigoto.

la proporción de heterocigotos alcanza un valor máximo de 0.5, mientras que la proporción restante se distribuye de manera prácticamente equitativa entre los genotipos silvestre y homocigoto. A partir de este mes, la proporción de heterocigotos empieza a disminuir y la de homocigotos a aumentar, hasta que la población de homocigotos barre por completo la población de mosquitos silvestres en el mes 70.

Los efectos del proceso de invasión sobre la dinámica de transmisión de Malaria en humanos se muestran en la figura 4.7. Una vez se introducen los mosquitos transgénicos en el octavo mes, las proporciones de humanos infectados y recuperados empiezan a decrecer gradualmente, mientras que la cantidad de humanos en estado susceptible aumenta progresivamente. Es importante resaltar que esta tendencia (crecimiento en la proporción de humanos susceptibles y decrecimiento en la proporción de humanos infectados) sigue una dinámica más rápida a partir del mes 35, momento desde el cual la proporción de humanos infectados cae por debajo de 0.2 y la proporción de humanos susceptibles crece de manera acelerada hasta llegar al valor unitario. Bajo estas condiciones de aptitud, la Malaria se elimina en el mes 75, producto de un proceso de invasión exitoso en el que toda la población de

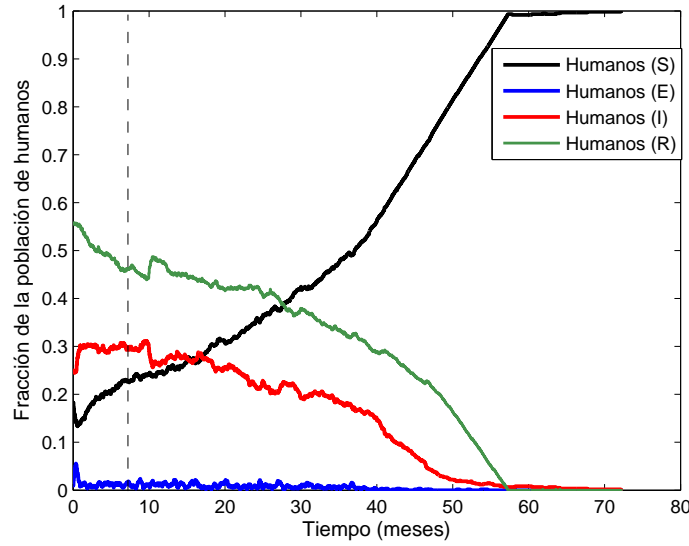


Figura 4.7: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con mosquitos transgénicos en el que homocigotos y heterocigotos son más aptos. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyeron los mosquitos transgénicos.

mosquitos silvestres es reemplazada por mosquitos homocigotos refractarios al desarrollo del parásito. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un modelo determinístico en el que se representó la expansión de un gen resistente a la Malaria en la población de vectores y su efecto sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad en humanos [59].

En otro escenario de simulación, se consideró el caso en el que los mosquitos homocigotos eran 20 % más aptos y los heterocigotos 5 % menos aptos que los mosquitos silvestres (escenario 10, tabla 4.7). Como se puede observar en la figura 4.8, el proceso de invasión no fue exitoso en este caso. En las diferentes simulaciones ejecutadas para este escenario, la proporción de heterocigotos aumenta levemente una vez se incluye la medida de control y permanece algunos meses en un valor cercano a 0.05 hasta que se desvanece progresivamente en la población de mosquitos, la cual eventualmente vuelve a estar compuesta completamente por mosquitos silvestres. Dado que el proceso de invasión no fue exitoso en este escenario, la dinámica de transmisión en humanos es semejante a la descrita en un escenario sin control (figura 3.9, capítulo 3).

En el escenario 23, los valores de aptitud corresponden a parámetros establecidos experimentalmente en una investigación desarrollada por Marrelli et al. [49]. De acuerdo con los datos reportados en este trabajo, los mosquitos heterocigotos pueden tener una ventaja competitiva del 50 % respecto al genotipo silvestre, mientras que los homocigotos son 5 % menos aptos. En este caso, la dinámica del proceso de invasión (figura 4.9) es más rápida en comparación con el escenario en el que los dos genotipos con el gen refractario son más aptos (escenario 20). Mientras que en el escenario 20, las proporciones asociadas a los distintos genotipos de la población de mosquitos tardan 70 meses en alcanzar un valor estable, en el escenario 23 llegan a un valor estacionario en un tiempo promedio de 30 meses. Adicionalmente, en este último escenario coexisten los tres genotipos al final de la simulación, mientras que en el escenario 20 (homocigotos y heterocigotos más aptos que el silvestre) sólo prevalece el genotipo homocigoto en la población de mosquitos.

La dinámica de transmisión en humanos en el escenario 23 se muestra en la figura 4.10. Bajo

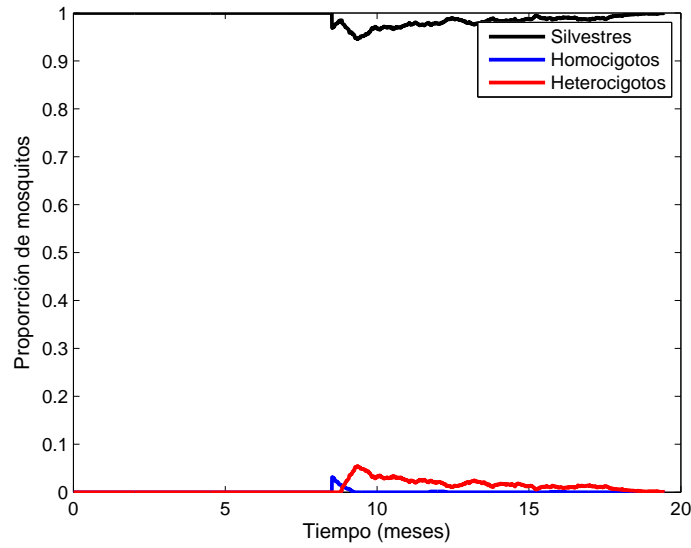


Figura 4.8: Dinámica del proceso de invasión en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los homocigotos son más aptos. Fracción de la población de mosquitos en los genotipos silvestre, homocigoto y heterocigoto.

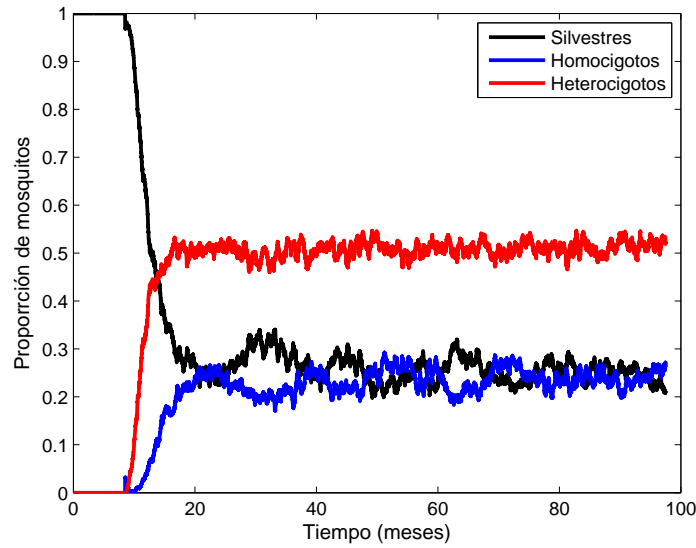


Figura 4.9: Dinámica del proceso de invasión en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los heterocigotos son más aptos. Fracción de la población de mosquitos en los genotipos silvestre, homocigoto y heterocigoto.

las condiciones de aptitud establecidas para este escenario que llevan a la coexistencia de los tres genotipos al final del proceso de invasión, la reducción en el número de infectados no es tan drástica como en el escenario 20 (escenario en el que la Malaria fue eliminada). La figura 4.10 muestra que la proporción final de infectados alcanza un valor que apenas llega a ser la mitad del valor asociado a la condición inicial en ausencia de control, mientras que la proporción de humanos susceptibles se mantiene en un valor promedio de 0.8 a partir del mes 40 de simulación. A través de los resultados

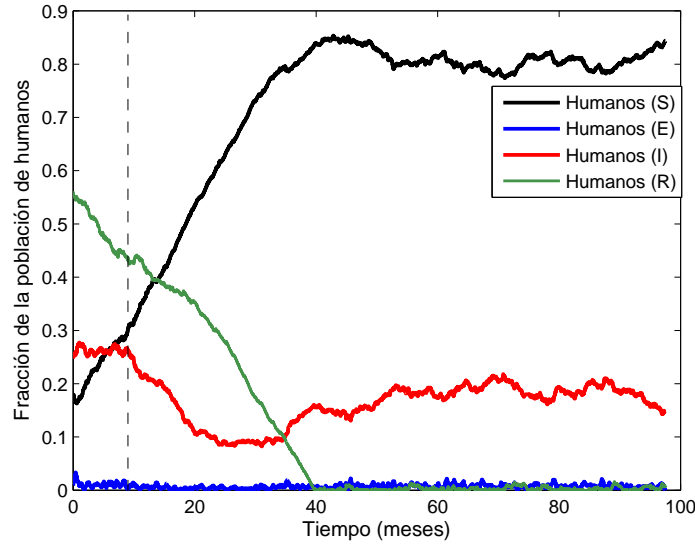


Figura 4.10: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los heterocigotos son más aptos. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyeron los mosquitos transgénicos.

de simulación obtenidos en este escenario, es posible concluir que bajo estas condiciones de aptitud e infectividad, persiste un porcentaje de mosquitos silvestres cercano al 25 % que hace que el efecto sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad no sea tan drástico como en el caso en el que el proceso de invasión fue totalmente exitoso.

Hasta este momento se han mostrado los resultados de simulación en escenarios con variaciones en los valores de aptitud y con un mismo valor de infectividad relativa. A continuación se mostrará el resultado obtenido tras considerar las mismas condiciones de aptitud definidas para el escenario anterior pero con un valor de infectividad mayor (escenario 27). En este caso, la dinámica del proceso de invasión es similar a la que se muestra en la figura 4.9 ya que se mantuvieron los mismos valores de aptitud. De otro lado, la dinámica de transmisión en humanos presenta un incremento aproximado del 5 % en el valor de estado estacionario de la proporción de humanos infectados respecto al escenario con una infectividad relativa menor, mientras que en relación al porcentaje de humanos susceptibles, este se disminuye en un 10 %. Como era de esperarse, un mayor nivel de infectividad relativa de los genotipos homocigoto y heterocigoto hacen que el impacto sobre la transmisión de la Malaria sea menor (un aumento del 13 % en el nivel de infectividad, generó un aumento del 5 % en el porcentaje final de humanos infectados).

Finalmente, es importante resaltar que los resultados relacionados con el proceso de invasión bajo distintas condiciones de aptitud son semejantes a los obtenidos a través de un modelo determinístico desarrollado por Díaz et al. [23].

Estrategias de control y variaciones ambientales

Con el fin de observar la dinámica de transmisión de la Malaria en humanos al incluir variaciones ambientales y estrategias de control, se consideraron seis escenarios de simulación. En estos escenarios se probaron estrategias como IRS, ITN y drenaje bajo variaciones independientes de temperatura y en el número de reservorios de agua (cada estrategia fue simulada en dos escenarios: uno variando la

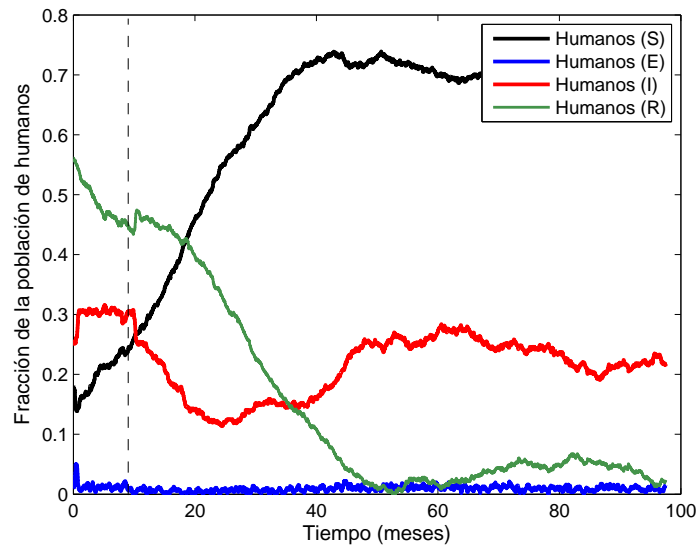


Figura 4.11: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con mosquitos transgénicos en el que sólo los heterocigotos son más aptos y la infectividad relativa corresponde al 18 %. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyeron los mosquitos transgénicos.

temperatura y otro variando la cantidad de parches de agua). La temperatura se varió periódicamente entre 25 y 34 grados Celsius, mientras que la extensión de reservorios de agua osciló entre el 0.2 % y 0.5 % de la extensión de la grilla. Tanto los reservorios de agua como la temperatura se variaron con un período de doce meses de la siguiente manera: la variable (temperatura o cantidad de reservorios de agua) empieza en el valor máximo establecido y se decrementa gradualmente hasta el cuarto mes. Permanece en el valor mínimo hasta el octavo mes y posteriormente vuelve a incrementar su valor durante los siguientes cuatro meses hasta que alcanza nuevamente el valor máximo. Este esquema de variación periódico se mantiene durante todo el tiempo de simulación dentro de los escenarios de control periódico propuestos. En estos escenarios, las estrategias de control se incluyeron en el octavo mes de simulación, con una cobertura del 80 % y bajo un esquema de aplicación continuo. Para los escenarios de control con IRS se consideró el Bendiocarb como insecticida y para los escenarios de control con ITNs se empleó Deltametrina.

La figura 4.12 muestra la dinámica de la Malaria en la población de mosquitos en un escenario con variaciones periódicas en la cantidad de reservorios de agua y en el que se incluyeron mosquiteros tratados con insecticida (ITNs) como medida de control. En esta figura se puede observar que el tamaño de la población de mosquitos maduros varía de acuerdo con la disponibilidad de agua, incrementando su valor cuando la cantidad de parches de agua tiende a su valor máximo a lo largo del tiempo de simulación. En el octavo mes, una vez se incluye la estrategia de control, la cantidad de mosquitos disminuye debido a los efectos de mortalidad, repelentes y de inhibición de alimentación asociados al ITN. De otro lado, a pesar de las variaciones en la cantidad de reservorios de agua, la dinámica de transmisión de la enfermedad en humanos es similar a la descrita en el escenario 10 (escenario con las mismas condiciones de aplicación de ITN pero bajo condiciones ambientales constantes) como puede observarse en la figura 4.13.

Todos los escenarios relacionados con estrategias de control y variaciones ambientales muestran un comportamiento cualitativamente similar, en el que aumentos en la temperatura o en la cantidad de reservorios de agua conllevan a incrementos en el tamaño de la población de mosquitos, mientras

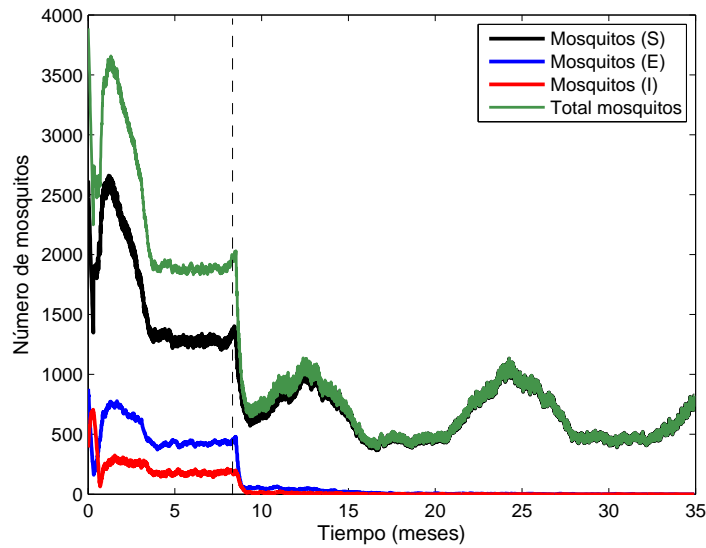


Figura 4.12: Dinámica de transmisión de Malaria en la población de mosquitos en un escenario con aplicación de ITN y variando los reservorios de agua. El tamaño de la población de mosquitos adultos (línea verde) sigue la tendencia en la variación de reservorios de agua. La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

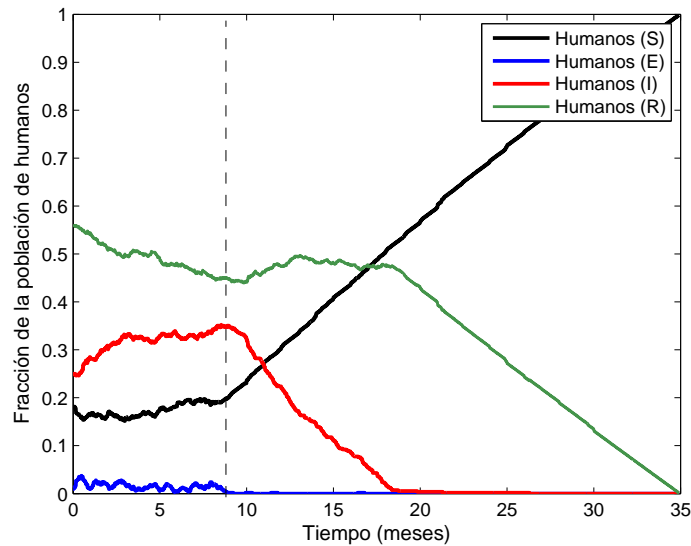


Figura 4.13: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con aplicación de ITN y variando los reservorios de agua. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

que una reducción en estas variables ambientales implican una disminución en el número de mosquitos adultos. En relación a la dinámica de transmisión en humanos, ésta es semejante en los distintos escenarios considerados presentando algunas variaciones en las proporciones finales de humanos susceptibles e infectados (ver tabla 4.8). El uso de IRS e ITN como medidas de control, conllevaron a la

Tabla 4.8: Estrategias de control y variaciones ambientales

Escenario	Medida de Control	Temperatura ($^{\circ}C$)	Parches de Agua (extensión %)	Ih final (%)	Sh final (%)
28	IRS (Bendiocarb)	25 - 34	0.3	0.4	83.9
29	IRS (Bendiocarb)	32	0.2 - 0.5	0.09	83.3
30	ITN (Deltametrina)	25 - 34	0.3	0.02	84.5
31	ITN (Deltametrina)	32	0.2 - 0.5	0	85.1
32	Drenaje	25 - 34	0.3	2.2	79.3
33	Drenaje	32	0.2 - 0.5	3.0	76.7

Las columnas Ih final y Sh final hacen referencia al promedio de los porcentajes finales de humanos infectados y susceptibles. Cada escenario se simuló ocho veces durante 40 meses. Todas las estrategias de control se aplicaron continuamente con una cobertura del 80 %.

disminución de la proporción de humanos infectados hasta un nivel prácticamente nulo, mientras que con la estrategia de drenaje el porcentaje final de humanos infectados alcanzó valores entre el 2 % y 3 %.

Estrategias integradas de control

Para concluir el proceso de evaluación de estrategias de control, se establecieron escenarios en los que se consideraron aplicaciones simultáneas de distintas estrategias de control. Los escenarios de control planteados para este caso se muestran en la tabla 4.9, SC hace referencia al escenario sin control. Cada medida de control en los diferentes escenarios propuestos se incluyó bajo un esquema de aplicación continuo; en escenarios con ITNs se empleó Deltametrina como insecticida, en escenarios con IRS se usó Bendiocarb y en los escenarios con mosquitos modificados genéticamente (GMMs) se consideró una población inicial de 50 mosquitos homocigotos (correspondientes al 2 % del tamaño de la población de mosquitos maduros), una infectividad del 5 % y una aptitud de 1.5 para el genotipo heterocigoto y de 0.95 para el genotipo homocigoto (la aptitud del genotipo silvestre es 1).

Como se puede observar en las dos últimas columnas de la tabla 4.9, las distintas combinaciones de medidas de control produjeron un efecto drástico sobre la transmisión de la enfermedad, reduciendo considerablemente la proporción de humanos infectados y aumentando la proporción de humanos en el estado susceptible. Al comparar los resultados obtenidos en la aplicación de estrategias control como IRS, ITN y drenaje de manera integrada (escenarios 34-38) e independiente (escenarios 4, 10 y 14), se observa que las proporciones finales de humanos infectados y susceptibles son semejantes. Sin embargo, es importante resaltar que en esos casos la cobertura era del 80 %, mientras que en los escenarios de estrategias integradas de control, los niveles de cobertura se establecieron entre un 30 % y 50 %. La figura 4.14 muestra la dinámica de transmisión de Malaria en humanos al considerar la aplicación simultánea de IRS, ITN y drenaje, cada uno con una cobertura del 30 %. Nuevamente, la dinámica descrita es semejante a la mostrada en escenarios anteriores en los que se incluyeron medidas de control de manera independiente bajo un esquema de aplicación continuo, presentando una reducción en la proporción de humanos infectados y un incremento en la cantidad de humanos en el estado susceptible tras incluir la estrategia de control.

Entre los escenarios de control integrado considerados, los escenarios en los que se incluyó la introducción de mosquitos transgénicos presentan un mayor impacto en la transmisión de la enfermedad (valores inferiores en proporciones de humanos infectados y superiores de humanos susceptibles). Las figuras 4.15, 4.16 y 4.17, muestran la dinámica de transmisión en humanos al combinar la introducción de mosquitos modificados genéticamente (GMMs) con IRS, ITN y drenaje, respectivamente. En el primer caso, las dos medidas de control fueron incluidas de manera simultánea; en el segundo, se

Tabla 4.9: Estrategias Integradas de Control

Escenario	Medida de Control	Cobertura (%)	Inicio (año)	Ih final (%)	Sh final (%)
SC	-	-	-	24.5	23
34	ITN	30	0.7	4.0	73
	IRS	30	0.7		
35	ITN	50	0.7	0.5	80
	IRS	30	0.7		
36	ITN	30	0.7	0.9	80
	IRS	50	0.7		
37	ITN	50	0.7	0.36	80
	IRS	50	0.7		
38	ITN	30	0.7	2.3	78
	IRS	30	0.7		
	Drenaje	30	0.7		
39	GMMs	-	0.7	0.45	98.2
	IRS	50	0.7		
40	GMMs	-	0.7	0.16	99.3
	ITN	50	0.7		
41	GMMs	-	0.7	1.51	95.1
	Drenaje	60	0.7		
42	GMMs	-	0.7	0.39	98
	IRS	50	3		
43	GMMs	-	0.7	0	99.3
	ITN	50	3		
44	GMMs	-	0.7	1.69	93.9
	Drenaje	60	3		
45	GMMs	-	3	0.65	96.5
	IRS	50	0.7		
46	GMMs	-	3	0.43	96.2
	ITN	50	0.7		
47	GMMs	-	3	1.18	93.8
	Drenaje	60	0.7		

Los promedios de los valores de las proporciones finales de humanos infectados y humanos susceptibles se muestran en las columnas Ih final y Sh final, respectivamente. Cada escenario se simuló ocho veces durante 40 meses (escenarios sin mosquitos transgénicos) y durante 100 meses (escenarios que incluyeron mosquitos transgénicos como medida de control). SC hace referencia al escenario sin control.

incluyó primero la cepa de mosquitos transgénicos (año 0.7) y luego los mosquiteros (año 3); en el tercer caso, la cepa de GMMs se introdujo en el el tercer año de simulación, casi dos años después de haber iniciado la estrategia de drenaje. Como se observa en la figura 4.15, la proporción de humanos infectados cae rápidamente una vez se incluyen las medidas de control en el octavo mes de simulación, alcanzando su valor mínimo en el mes 20. Los escenarios en los que se incluyeron de manera simultánea GMMs junto con otra medida de control (escenarios 39, 40 y 41), describen un comportamiento similar al mostrado en la figura anterior, presentando variaciones en los valores finales de las proporciones de humanos susceptibles e infectados, como puede observarse en la tabla 4.9. Dentro de estos escenarios, la combinación de ITNs junto con la introducción de mosquitos modificados genéticamente produce el mayor impacto en la transmisión de la enfermedad, generando una proporción final de humanos infectados de 0.16 y de humanos susceptibles de 99.3.

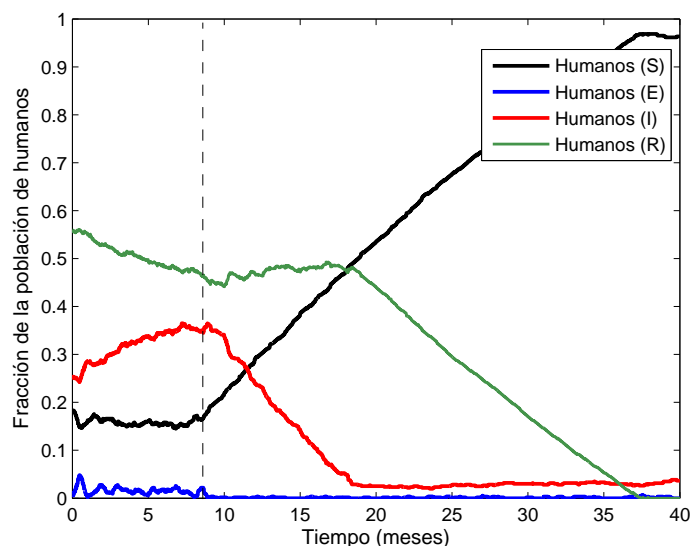


Figura 4.14: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con aplicación de ITN, IRS y drenaje. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

El efecto sobre la dinámica de transmisión en humanos es mayor si se considera primero la introducción de la cepa de mosquitos de transgénicos y posteriormente la aplicación de otra medida de control (ver escenarios 42, 43 y 44 en la tabla 4.9). La figura 4.16 muestra la dinámica de transmisión de la enfermedad en humanos del escenario 43, en el que inicialmente se introdujeron los mosquitos transgénicos en el año 0.7 y posteriormente en el tercer año de simulación se incluyeron ITNs. En este caso, la proporción de humanos infectados empieza a disminuir tras incluir los GMMs y alcanza un nivel cercano a 0.1 en el mes 30 de simulación. La proporción de humanos infectados se mantiene estable cerca de este valor, hasta el mes 40, en el que empieza a disminuir nuevamente debido a la introducción de mosquiteros (ITNs). Al considerar esta medida de control adicional, la proporción de humanos infectados decrece rápidamente hasta alcanzar un valor nulo en el mes 50. Simultáneamente, a medida que el porcentaje de humanos en el estado infectado disminuye, la proporción de humanos susceptibles aumenta hasta que la enfermedad se elimina por completo. La dinámica de transmisión en humanos en los escenarios 42 y 44 es similar a la mostrada en la figura 4.14, presentando variaciones en las proporciones finales de humanos susceptibles e infectados como se muestra en la tabla 4.9. Nuevamente bajo este esquema de aplicación, los mosquiteros tratados con insecticida (ITNs) resultan ser la estrategia de control complementaria más eficiente.

Finalmente, se consideró un grupo de escenarios en los que los mosquitos transgénicos se incluyeron en el tercer año de simulación como medida de control complementaria a otras estrategias de control (IRS, ITN o drenaje) aplicadas previamente. Los escenarios considerados para este caso se muestran al final de la tabla 4.9 (escenarios 45, 46 y 47). Bajo este esquema de aplicación, la combinación de mosquitos modificados genéticamente con otras medidas de control no resulta tan eficiente en el control de la transmisión de la enfermedad, como se evidencia en los valores finales de las proporciones de humanos infectados.

En términos generales, de acuerdo con los resultados de simulación obtenidos, en la mayoría de escenarios con GMMs resulta más conveniente incluir inicialmente la cepa de mosquitos transgénicos

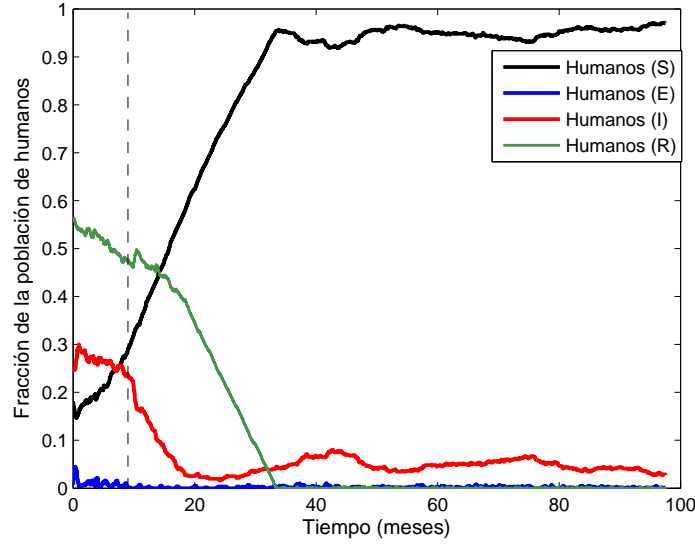


Figura 4.15: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con introducción de GMMs y aplicación de IRS en el año 0.7. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

y posteriormente aplicar otra medida de control (IRS, ITN). Adicionalmente, para los distintos escenarios de control integrado propuestos, los mejores resultados (aumento en la proporción de humanos susceptibles y reducción en la proporción de infectados) se obtienen al considerar los mosquiteros tratados con insecticida ITNs como una de las componentes de control.

4.4 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad se emplea frecuentemente para evaluar la robustez de los modelos, variando los valores de los parámetros del modelo y observando los efectos que tienen estas variaciones sobre las salidas. En las siguientes secciones se muestran los resultados obtenidos tras realizar un análisis de sensibilidad local y un análisis de sensibilidad global. Inicialmente se presentan los parámetros seleccionados para el desarrollo de los análisis de sensibilidad y posteriormente los resultados de estos.

Selección de parámetros para realizar el análisis de sensibilidad

Debido al alto costo computacional asociado a la ejecución de simulaciones de modelos basados en agentes sólo se seleccionó un conjunto de parámetros para realizar el análisis de sensibilidad. Los parámetros considerados fueron aquellos en los que hubo mayor incertidumbre al momento de determinar sus valores, como es el caso de los parámetros que se sintonizaron a través de simulaciones o de los valores de parámetros (reportados en la literatura) que se ajustaron para incluirlos en este modelo. Los parámetros seleccionados corresponden a: la proporción de mosquitos en etapa inmadura que mueren diariamente δ_i , la constante de supervivencia de nuevos huevos λ_i , la probabilidad de transmisión del parásito de un humano a un mosquito $PvSE$, la probabilidad de transmisión del parásito de un mosquito a un humano $PhSE$, la cantidad de humanos que pierden inmunidad H_{RS} y los parámetros asociados a la duración y efecto de IRS e ITN. Con el fin de reducir el número de simulaciones requeridas para realizar el análisis de sensibilidad, se incluyeron dos parámetros auxiliares (IRS_{ef} y ITN_{ef}) que definen el porcentaje de variación simultáneo de los parámetros relacionados con los efectos del IRS e ITN. De esta manera, por ejemplo, si el parámetro auxiliar IRS_{ef} se define en un

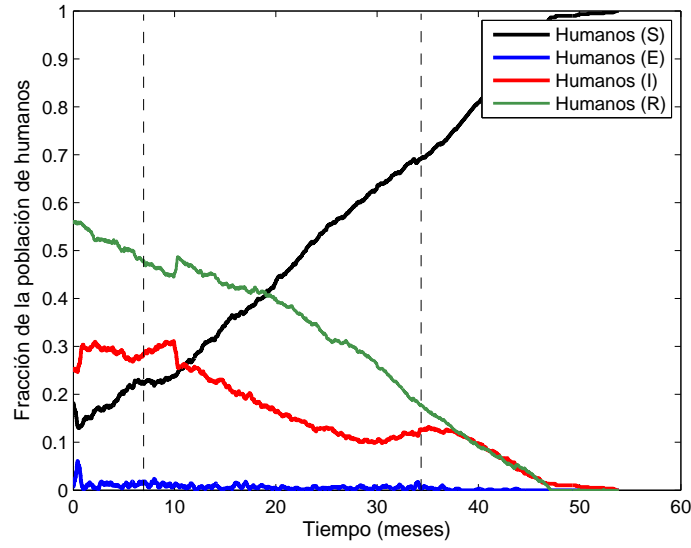


Figura 4.16: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con introducción de GMMs en el año 0.7 e inclusión de ITN en el año 3. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

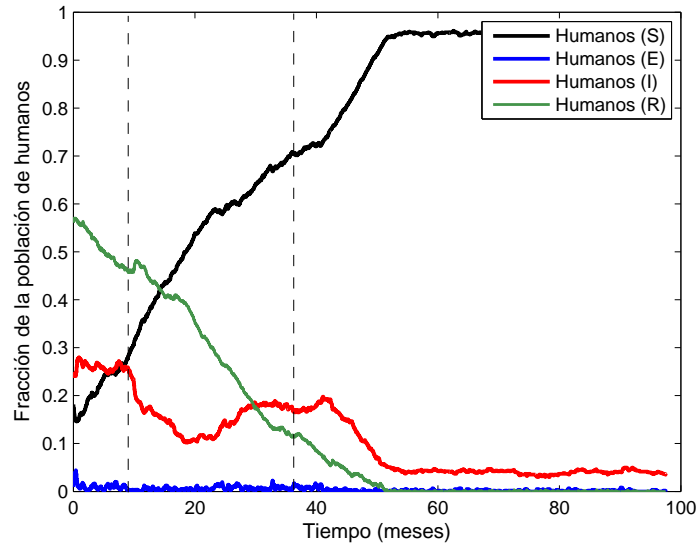


Figura 4.17: Dinámica de transmisión de Malaria en humanos en un escenario con introducción de GMMs en el año 3 y drenaje en el año 0.7. Fracción de la población de humanos en el estado susceptible (S), expuesto (E), infectado (I) y recuperado (R). La línea punteada indica el momento en el que se incluyó la medida de control.

valor de +10 %, los parámetros *IRS-rep*, *IRS-inhibición* e *IRS-tox*, adoptarán valores correspondientes a incrementos del 10 % de sus valores nominales.

Análisis de sensibilidad local

El análisis de sensibilidad local considera pequeñas perturbaciones de un conjunto de parámetros sintonizados en su valor de referencia. Para desarrollar este análisis, se consideraron escenarios de simulación en los que se varió un parámetro a la vez ($\pm 10\%$ del respectivo valor nominal), mientras los demás parámetros permanecían en su valor nominal. El conjunto de parámetros seleccionados para realizar el análisis de sensibilidad local, corresponden a los definidos en la sección anterior (δ_i , λ_i , $PvSE$, $PhSE$, H_{RS} , IRS_{ef} , ITN_{ef} , IRS_d e ITN_d). De manera semejante a las consideraciones realizadas para los escenarios de simulación previos, debido a los elementos estocásticos del modelo, se realizaron cuatro simulaciones para cada una de las variaciones de parámetros propuestas.

Para considerar la variaciones de parámetros tales como δ_i , λ_i , $PvSE$, $PhSE$ y H_{RS} , las simulaciones se ejecutaron durante 40 meses en un escenario sin control, partiendo de un estado endémico, con condiciones ambientales constantes (temperatura de 32 grados centígrados, extensión de 0.3 % de parches de agua y 1 % de asentamientos humanos) y distribución de parches de agua y asentamientos de humanos sobre la diagonal de la grilla. Las variaciones del parámetro IRS_{ef} se realizaron en un escenario bajo un esquema de aplicación continuo, empleando Bendiocarb como insecticida con una cobertura del 50 %, partiendo de un estado endémico, bajo las condiciones ambientales y espaciales consideradas en el escenario sin control. Estas mismas condiciones se consideraron para las variaciones del parámetro IRS_d , excepto por el esquema de aplicación, que en este caso se definió como un esquema periódico en el que la medida de control se aplica una vez al año. De otro lado, para considerar las variaciones del parámetro ITN_{ef} se ejecutaron simulaciones en un escenario con un esquema de aplicación continuo, empleando Deltametrina como insecticida con una cobertura del 50 % y bajo las condiciones ambientales y espaciales planteadas en los otros escenarios. Finalmente, las variaciones del parámetro ITN_d se realizaron manteniendo las condiciones anteriores, pero aplicando la medida de control una sola vez y ejecutando la simulación durante cuatro años.

En la figura 4.18 se muestra el porcentaje de variación en los valores finales de humanos susceptibles e infectados al realizar variaciones de $\pm 10\%$ de manera independiente en los valores de los parámetros seleccionados para el desarrollo del análisis de sensibilidad. De acuerdo con los resultados obtenidos, la proporción de humanos susceptibles parece ser especialmente sensible a cambios en la probabilidad de transmisión del parásito del mosquito al humano $PhSE$ y al tiempo de duración de los mosquiteros tratados con insecticida ITN_d . De otro lado, variaciones en parámetros como H_{RS} (cantidad de humanos que pierden inmunidad), ΔIRS_{ef} (variación en la efectividad asociada al IRS), ΔITN_{ef} (variación en la efectividad asociada al ITN) e ITN_d (tiempo de duración del ITN), produjeron mayores cambios en el valor final de humanos infectados.

Los casos en los que se consideraron variaciones de parámetros asociados a la efectividad y duración de medidas de control (IRS e ITN) se simularon en escenarios en los que se aplicaron las medidas de control de manera continua y periódica, con una cobertura del 50 % y empleando Deltametrina como insecticida en el caso del ITN, y Bendiocarb para el IRS. Como se estableció previamente (en ausencia de variación de parámetros), al aplicar estas medidas de control con niveles de cobertura bajos se produjeron mayores variaciones en los valores finales obtenidos en las diferentes simulaciones realizadas para cada escenario. Esto puede corroborarse observando la diferencia entre los valores finales máximos y mínimos, obtenidos en los escenarios 1 y 3 de la figura 4.2, y 7 y 9 de la figura 4.3.

Al comparar estos resultados (particularmente la diferencia entre máximos y mínimos) con los obtenidos al variar los parámetros asociados a la efectividad y duración de IRS e ITN, se observa que las variaciones obtenidas en las salidas del modelo al realizar el análisis de sensibilidad local pueden estar fuertemente influenciadas por los elementos aleatorios del modelo y no sólo por la variación de un parámetro en particular. Además de los efectos asociados a las variables estocásticas del modelo, el porcentaje de variación en las proporciones finales de humanos susceptibles e infectados al variar parámetros como IRS_{ef} e ITN_{ef} puede explicarse al considerar los valores nominales de los parámetros asociados al grado de repelencia, inhibición de alimentación y mortalidad. El insecticida

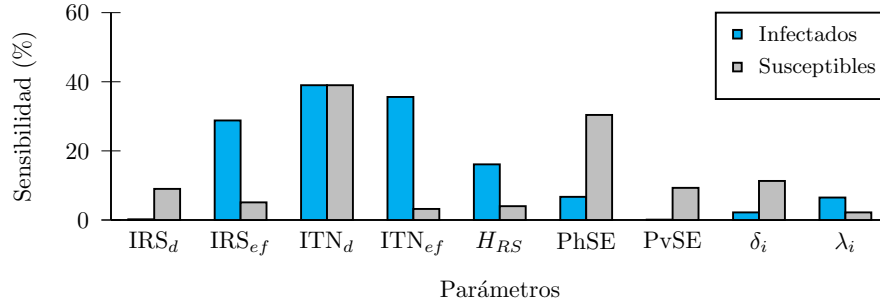


Figura 4.18: Análisis de sensibilidad local. Porcentaje de variación en la proporción final de humanos suceptibles e infectados variando un parámetro a la vez.

empleado en el escenario de IRS considerado para el análisis de sensibilidad, tiene una repelencia del 21 %, inhibición de alimentación de 87.5 % y mortalidad del 93 %. Un valor de 10 % en el parámetro auxiliar IRS_{ef} , se refleja en un incremento equivalente en los parámetros IRS_{rep} , $IRS_{inhibición}$ e IRS_{tox} . Esto implica que para el escenario considerado, el IRS se vuelve completamente tóxico para los mosquitos, lo cual puede tener un efecto drástico sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad al reducir dramáticamente el tamaño de la población de mosquitos. En el caso del ITN, el insecticida aplicado provee una repelencia del 16 %, inhibición de alimentación del 91 % y mortalidad del 73 %. De manera semejante al análisis realizado en el caso del IRS, un incremento del 10 % en estos parámetros conlleva a un porcentaje de inhibición de alimentación del 100 %, lo cual impide el desarrollo de nuevos huevos y puede llevar a la eliminación de la población de mosquitos.

De otro lado, el parámetro ITN_d tiene un valor nominal de tres años. Esto significa que una variación de $\pm 10\%$ representa una variación de 7.2 meses en la duración de ITN. En escenarios con un esquema de aplicación periódico, los periodos en ausencia de control influenciaron en gran medida la dinámica de transmisión en humanos (escenario 11 en la figura 4.3). Esta condición podría estar relacionada con la alta incidencia de la duración de ITN en las proporciones finales de humanos susceptibles e infectados. Aunque el análisis de sensibilidad local permite caracterizar la respuesta del modelo cerca de los valores de referencia de los parámetros, este no permite considerar la correlación entre los parámetros del modelo. Con el fin de considerar estos factores, se realizó un análisis de sensibilidad global cuyos resultados se presentan en la siguiente sección.

Análisis de sensibilidad global

El análisis de sensibilidad global permite considerar variaciones simultáneas de múltiples parámetros e identificar los más importantes a partir de la selección adecuada de un conjunto de combinaciones de parámetros [25]. Para seleccionar el conjunto de combinaciones de parámetros se empleó el método LHS (Latin Hypercube Sampling), mientras que para determinar el efecto de estas variaciones en las salidas del modelo se empleó el método PRCC (Partial Rank Correlation Coefficients). La combinación de estas dos técnicas constituye una herramienta eficiente para el desarrollo de análisis de sensibilidad, permitiendo explorar el espacio de valores de los parámetros con un número mínimo de simulaciones.

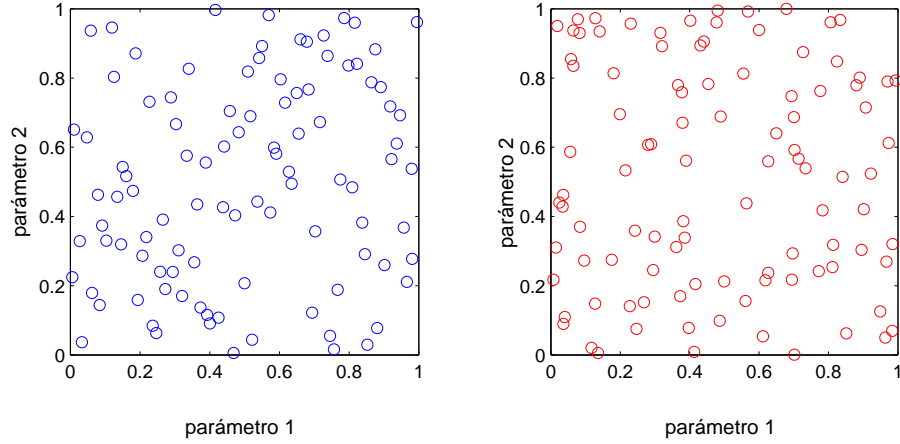


Figura 4.19: Espacio de muestra de dos parámetros. La figura de la izquierda muestra un espacio de muestra de dos parámetros generado por medio de la técnica LHS. La figura de la derecha corresponde a un espacio de muestra de dos parámetros generado a través de un método aleatorio.

LHS: Latin Hypercube Sampling

LHS es un tipo de análisis de Monte Carlo estratificado que permite muestrear eficientemente el espacio de parámetros, evaluando cada parámetro sólo una vez en el desarrollo del análisis [8]. Una de las ventajas de emplear este método frente a uno aleatorio, es que las muestras corresponden a valores que se encuentran distribuidos uniformemente en todo el espacio muestreado. Para evidenciar la ventaja de emplear esta técnica, consideraremos a manera de ejemplo dos parámetros (parámetro 1 y parámetro 2), que adoptan valores entre 0 y 1. La figura 4.19 muestra una comparación entre un espacio de muestra (100 valores para dos parámetros) generado aleatoriamente y mediante LHS. En las gráficas mostradas en esta figura, los ejes corresponden al rango de valores de los parámetros, de manera que los puntos que se visualizan en cada gráfica hacen referencia a una coordenada (valor parámetro 1, valor parámetro 2) o muestra del espacio de parámetros.

A simple vista, en ambos casos los valores de los parámetros se encuentran distribuidos en todo el espacio (ver figura 4.19). Sin embargo, como se observa en la figura 4.20 que muestra la frecuencia de valores en el rango de cada parámetro, a través del método LHS los valores muestreados tienden a distribuirse uniformemente (con una misma frecuencia) a lo largo de todo el espacio.

De esta manera, se observa que a través del método LHS se puede hacer una selección adecuada de valores de parámetros, garantizando que las muestras tomadas se distribuyan uniformemente en todo el espacio de muestra. Para implementar el método LHS se siguen estos pasos:

1. Identificar los parámetros que serán considerados para el desarrollo del análisis de sensibilidad global de acuerdo con la incertidumbre en la determinación de los valores que los caracterizan (valores de parámetros que no se encuentran reportados en la bibliografía, que se sintonizaron a través de simulaciones, etc). Para el modelo desarrollado se seleccionó el mismo conjunto de parámetros empleado para llevar a cabo el análisis de sensibilidad local.
2. Posteriormente se establece el tamaño de la muestra para el desarrollo del análisis. Este tamaño corresponde al número de simulaciones N que se realizarán y estará condicionado por la cantidad de parámetros K seleccionados de acuerdo con la siguiente desigualdad: $N > (4/3)K$ [8]. En el presente modelo para los escenarios sin control se consideró $K = 5$ y $N = 16$, y para escenarios con IRS o ITN $K = 7$ y $N = 24$. De esta manera, en cada escenario de simulación considerado

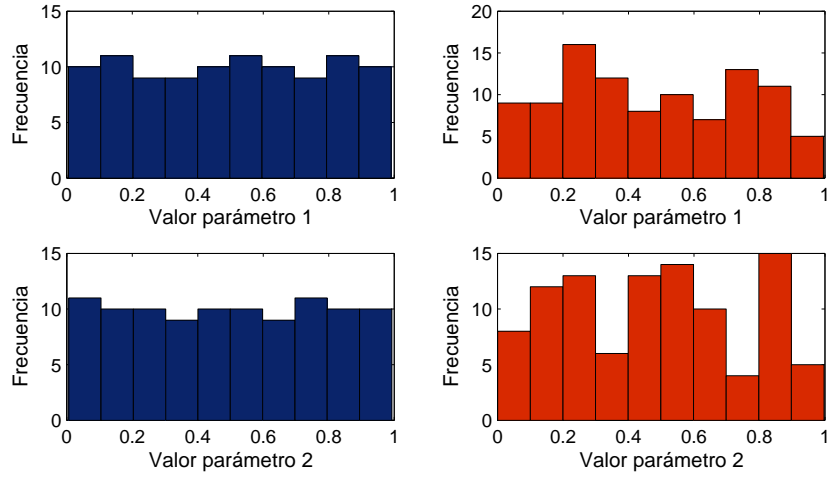


Figura 4.20: Histogramas de frecuencia de los valores de los parámetros. Estas figuras muestran la frecuencia de distribución de los valores de los parámetros a lo largo de su dominio, las figuras de la izquierda corresponden a los histogramas obtenidos al emplear LHS como método de muestreo, mientras que las de la derecha se asocian a un método aleatorio.

(sin control, con IRS, con ITN, etc.) se variarán K parámetros N veces, lo que implica que por cada escenario se realizarán N simulaciones.

3. Para desarrollar el esquema de muestreo LHS, se inicia especificando una función de distribución de probabilidad para cada parámetro. Cada función de distribución de probabilidad describe un rango de posibles valores de un parámetro junto con la probabilidad de ocurrencia de cada uno de estos valores. Dado que para los parámetros considerados no existen datos que permitan establecer con certeza un tipo de función específica, se empleó una distribución uniforme para caracterizar la probabilidad de ocurrencia de los valores de los distintos parámetros. Este tipo de función es la más apropiada cuando no se cuentan con datos disponibles para caracterizar un parámetro e implica que la probabilidad de ocurrencia de cualquier valor definido dentro del rango del parámetro es la misma [48]. Para el desarrollo del análisis en el modelo propuesto, el rango considerado para cada parámetro corresponde a una variación de $\pm 10\%$ de su respectivo valor nominal. En la tabla 4.10 se resumen los parámetros y rangos considerados para la realización del análisis de sensibilidad.
4. Tras definir los rangos de los parámetros y seleccionar las funciones de distribución de probabilidad que los caracterizan, se realiza el muestreo de valores de los parámetros. Para realizar este muestreo, cada función de distribución de probabilidad se divide en N intervalos equiprobables. Posteriormente, se muestrean de manera independiente los intervalos de cada parámetro y la frecuencia en la selección de posibles valores de cada parámetro se determina de acuerdo con la función de distribución de probabilidad previamente establecida.
5. Una vez se completa el paso anterior, cada uno de los K parámetros tendrá N valores. Estos valores se incluyen en una matriz $N \times K$, en donde cada fila corresponde a un conjunto de valores de parámetros que serán considerados en una simulación.

La tabla 4.11 muestra la matriz LHS obtenida para ejecutar 16 simulaciones del modelo en un escenario sin control. Cada fila corresponde a una simulación, y se obtiene a partir del procedimiento descrito anteriormente para $K = 5$ (cinco parámetros) y $N = 16$ (cada uno con 16 valores generados a través de LHS). Debido a las diferentes medidas de control incluidas en el modelo, se consideraron diversas matrices para evaluar los efectos de variaciones de parámetros en distintos escenarios de

Tabla 4.10: Conjunto de parámetros para el desarrollo del análisis de sensibilidad

Parámetro	Valor nominal	Rango de variación
δ_i	0.2	[0.16 , 0.24]
λ_i	0.02	[0.016 , 0.024]
$PvSE$	0.5	[0.4 , 0.6]
$PhSE$	0.25	[0.2 , 0.3]
H_{RS}	20	[16 , 24]
IRS_{ef}	0	[-0.2 , 0.2]
ITN_{ef}	0	[-0.2 , 0.2]
IRS_d	2	[1.6 , 2.4]
ITN_d	36	[28.8 , 43.2]

Tabla 4.11: Matriz LHS obtenida para un escenario sin control

λ_i	δ_i	$PvSE$	$PhSE$	H_{RS}
0,0187	0,2158	0,4932	0,2738	19,4778
0,0172	0,1858	0,5910	0,2366	21,1225
0,0202	0,1687	0,4435	0,2956	17,3786
0,0190	0,2219	0,5376	0,2057	22,7788
0,0219	0,2271	0,4723	0,2530	17,6561
0,0221	0,1923	0,5237	0,2404	23,8204
0,0209	0,1607	0,5611	0,2446	18,1318
0,0164	0,1787	0,4242	0,2845	23,3026
0,0167	0,1734	0,4574	0,2288	16,6583
0,0178	0,1844	0,4319	0,2896	18,6480
0,0198	0,1953	0,5079	0,2579	16,2788
0,0212	0,2118	0,5780	0,2092	20,9902
0,0181	0,2026	0,4797	0,2228	22,3346
0,0233	0,2318	0,5654	0,2803	20,2878
0,0227	0,2073	0,5258	0,2651	19,8649
0,0238	0,2368	0,4003	0,2171	21,9015

control. Para los escenarios en ausencia de medidas de control y escenarios con estrategias como la introducción mosquitos modificados genéticamente y drenaje, se consideraron los parámetros básicos relacionados la proporción de mosquitos en etapa inmadura que mueren diariamente δ_i , la constante de supervivencia de nuevos huevos λ_i , la probabilidad de transmisión del parásito de un humano a un mosquito $PvSE$, la probabilidad de transmisión del parásito de un mosquito a un humano $PhSE$ y la cantidad de humanos que pierden inmunidad H_{RS} . De otro lado, para escenarios de control continuo y periódico de IRS se consideraron los cinco parámetros básicos enunciados previamente junto con los parámetros IRS_{ef} e IRS_d . De manera semejante, para escenarios de control continuo y periódico de ITN, se emplearon los cinco parámetros básicos y los parámetros asociados a la efectividad y duración del ITN.

Finalmente, tras generar las matrices con los valores de los parámetros a considerar en cada uno de los escenarios propuestos, se ejecutaron las respectivas simulaciones con el fin de observar los efectos sobre las salidas del modelo (proporciones finales de humanos susceptibles e infectados). En la siguiente sección se presenta el análisis de los efectos de la variación de parámetros de acuerdo con los resultados de simulación obtenidos.

PRCC: Partial Rank Correlation Coefficient

Para examinar el efecto de las variaciones de los valores de los parámetros del modelo sobre las salidas del mismo se empleó PRCC, herramienta que se basa en un análisis de correlación. La correlación es una técnica estadística que se usa para medir el grado de relación entre las salidas y entradas de un modelo. La correlación parcial (método que involucra un proceso de regresión) caracteriza la relación lineal que existe entre los valores de los parámetros obtenidos por medio del método LHS y las salidas del modelo.

A través del método de coeficientes de correlación parcial (PRCC), se mide la correlación que existe entre los parámetros (como entradas del modelo) y las salidas del modelo, estableciendo un valor PRCC y la respectiva significancia estadística (valor-p) para cada parámetro. La significancia estadística indica si el grado de correlación obtenido corresponde a una relación real o a un resultado debido a la aleatoriedad. En un análisis PRCC, los parámetros con valores PRCC grandes (mayores a 0.5 o menores a -0.5) y con valores de significancia pequeños (valores-p menores a 0.05) son los más importantes. De esta manera, valores PRCC cercanos a ± 1 indican una fuerte influencia de las variaciones de los parámetros en las salidas del modelo [48, 66].

Como se mencionó en la sección anterior, las matrices obtenidas por medio del método LHS para cada uno de los escenarios de simulación considerados (escenarios con y sin control) contienen el conjunto de valores de parámetros a considerar para el desarrollo de las simulaciones. De esta manera por cada matriz LHS de tamaño $(N \times K)$, se obtiene una matriz de salidas del modelo de tamaño $(N \times M)$, donde M corresponde al número de salidas del modelo. Al igual que para el desarrollo del análisis de sensibilidad local, las salidas del modelo corresponden a la proporción final de humanos en estado susceptible y la proporción final de humanos infectados.

Usualmente en este tipo de análisis, se considera que existe una correlación moderada entre un parámetro y la salida del modelo si el valor absoluto del término PRCC se encuentra entre 0.5 y 0.69, una correlación fuerte si se encuentra entre 0.7 y 0.79, y una correlación alta si el valor absoluto es mayor a 0.8 [28, 66]. Un mayor grado de correlación entre un parámetro y la salida del modelo indica que la incertidumbre en la determinación del valor del parámetro es mayor, y que en consecuencia el parámetro incide en mayor medida en la imprecisión del modelo, haciéndolo menos robusto.

Tras ejecutar las simulaciones del modelo considerando los valores de los parámetros definidos en las matrices LHS, se obtuvo un conjunto de valores PRCC para cada parámetro (un valor PRCC por escenario de simulación). A continuación (ver tabla 4.12) se muestran únicamente los mayores valores PRCC obtenidos para cada parámetro junto con su respectivo valor de significancia (valor-p). De acuerdo con los resultados del análisis PRCC, variaciones en parámetros como δ_i , IRS_d e ITN_{ef} tienen un mayor efecto sobre la proporción final de humanos infectados respecto a los demás parámetros considerados. Sin embargo, existe apenas una correlación moderada entre estos parámetros y la proporción final de humanos infectados, de manera que estos parámetros pueden considerarse tan sólo como posibles contribuyentes a la imprecisión de predicción del modelo.

De otro lado, variaciones en parámetros como δ_i , $PhSE$, H_{RS} , ITN_{ef} e ITN_d tienen un mayor efecto sobre la proporción final de humanos susceptibles, siendo ITN_{ef} e ITN_d los parámetros con mayores valores PRCC. Es importante resaltar que la mayoría de estos parámetros fueron identificados también a través del análisis de sensibilidad local.

4.5 Resumen del capítulo

En este capítulo se presentó el modelo que incluye medidas de control, el cual se basa en el modelo presentado en el capítulo anterior. Las medidas de control consideradas en el modelo fueron: insecticidas de acción residual (IRS), mosquiteros tratados con insecticida (ITN), drenaje y mosquitos

Tabla 4.12: Resultados Análisis PRCC

Parámetro	Ih final		Sh final	
	PRCC	valor-p	PRCC	valor-p
λ_i	-0.3838	0.0640	0.3839	0.1419
δ_i	-0.5669	0.0038	0.6301	9.66 E-04
$PvSE$	-0.2148	0.4242	-0.3914	0.0581
$PhSE$	-0.4820	0.0586	-0.5238	0.0086
H_{RS}	0.4603	0.0727	0.6899	1.9 E-04
IRS_{ef}	-0.3143	0.1346	-0.0878	0.6831
IRS_d	0.5548	0.0049	-0.2153	0.3121
ΔITN_{ef}	-0.5348	0.0070	0.6633	4.1 E-04
ITN_d	0.4310	0.0354	0.7100	1.01 E-04

modificados genéticamente (GMMs). En la primera sección de este capítulo, se realizó una descripción de los elementos que se tuvieron en cuenta para representar las medidas de control. A continuación se presentó la implementación de las medidas de control, definiendo nuevos atributos asociados a las estrategias de control y realizando modificaciones en algunas subrutinas con el fin de representar el efecto de estas estrategias en las interacciones humano-vector y en la población de mosquitos. En la siguiente sección del capítulo, se presentaron los resultados de simulación obtenidos para diferentes escenarios propuestos. En estos escenarios se consideraron variaciones en los niveles de cobertura, en el insecticida empleado (en el caso del ITN e IRS), en el esquema de aplicación (periódico o continuo), variaciones en aptitud e infectividad (en el caso de GMMs), variaciones ambientales y estrategias integradas de control. Para los distintos escenarios de control propuestos, fue posible determinar condiciones de aplicación para reducir drásticamente la cantidad de humanos infectados con Malaria. Dentro de las medidas de control consideradas, estrategias como el ITN e IRS tuvieron un mayor impacto sobre el control de la enfermedad; en escenarios con los mismos niveles de cobertura para IRS, ITN y drenaje, el ITN generó una mayor reducción en la proporción final de humanos infectados. Los resultados de simulación obtenidos en escenarios de control con ITN e IRS, también mostraron que para el mayor nivel de cobertura considerado (80 %), la aplicación continua de estas medidas conlleva prácticamente a la eliminación de la enfermedad. Adicionalmente, se observó que para estas estrategias de control el uso insecticidas con un alto grado de inhibición de alimentación y mortalidad, tienen un mayor efecto en la transmisión de la enfermedad que aquellos que tienen un alto grado de repelencia. En la sección final de este capítulo, se presentaron los resultados de un análisis de sensibilidad del modelo. El análisis de sensibilidad desarrollado mostró que las salidas del modelo (proporción final de humanos infectados y de humanos susceptibles) son especialmente sensibles a variaciones en los parámetros asociados con la efectividad del IRS e ITN, la duración del ITN y la probabilidad de transmisión del parásito de un mosquito a un humano.

Capítulo 5

Conclusiones y Trabajo Futuro

5.1 Resumen

En este documento se presentó un modelo basado en agentes que representa la dinámica de transmisión de Malaria en vectores y humanos, considerando la inclusión de diversas medidas de control. El modelo se fundamentó en la ecología del mosquito *Anopheles gambiae*, en modelos epidemiológicos y modelos basados en agentes desarrollados previamente para representar la transmisión de la enfermedad. Este trabajo se realizó con el fin de considerar variables espaciales y ambientales, que pueden resultar determinantes en la dinámica de transmisión de la enfermedad y que a menudo son descartadas debido a la dificultad de representación de estos elementos mediante los enfoques tradicionales (modelamiento matemático). Adicionalmente, este trabajo se concibe como una herramienta de simulación que permite evaluar el efecto sobre la transmisión de la Malaria al contemplar la inclusión de estrategias de control bajo diferentes condiciones de aplicación.

En la parte inicial de este documento, se incluyeron los referentes teóricos necesarios para el desarrollo del modelo. En el segundo capítulo se presentó un panorama general de la incidencia de la Malaria, una descripción de la enfermedad y del ciclo de vida del parásito. Posteriormente, se incluyó una sección relacionada con las técnicas de control, enfatizando en medidas antiparasitarias, control de la población de vectores y mosquitos modificados genéticamente. Finalmente, se mostró una revisión acerca del estado del arte de modelos en epidemiología, incluyendo modelos matemáticos y modelos basados en agentes de la Malaria.

En el capítulo 3 se presentó el modelo que representa la dinámica de transmisión de Malaria entre vectores y humanos. En la primera sección de este capítulo se realizó una descripción general del modelo, enunciando los elementos que se consideraron para el planteamiento del mismo. Elementos tales como el ciclo de alimentación y reproducción del mosquito, la transmisión del parásito, estados infecciosos y variables ambientales, fueron enunciados en esta sección. A continuación se realizó una descripción detallada de la implementación de estos elementos en la plataforma de simulación *Netlogo*, a través de la especificación de diversas subrutinas que se ejecutan secuencialmente durante el proceso de simulación del modelo. En la sección final de este capítulo, se presentaron los resultados de simulación de distintos escenarios de simulación propuestos que incluían variaciones ambientales (temperatura y cantidad de reservorios de agua) y espaciales.

En el último capítulo de este documento se presentó el modelo que incluye estrategias de control. En este capítulo se realizó la descripción de las medidas de control que se integraron al modelo (drenaje, insecticida de acción residual, mosquiteros tratados con insecticida y mosquitos modificados genéticamente). Adicionalmente, se enunciaron las modificaciones realizadas en las subrutinas mostradas en el modelo desarrollado en el capítulo anterior y los nuevos elementos que fueron implementados con el fin de incluir estas técnicas de control. Posteriormente, se presentaron los resultados de simulación obtenidos al ejecutar simulaciones del modelo considerando distintas estrategias de control bajo

diferentes condiciones de aplicación y variaciones ambientales. Este capítulo concluyó con el desarrollo de análisis de sensibilidad (local y global), a través de los cuales se establecieron los parámetros que influyen en mayor medida en el comportamiento del modelo.

5.2 Conclusiones

A continuación se presenta un resumen sobre las principales conclusiones obtenidas tras el desarrollo de este trabajo de investigación:

- El modelo planteado representa de manera adecuada la dinámica de transmisión de Malaria entre vectores y humanos en estado endémico y partiendo de un punto prácticamente libre de la enfermedad, para una zona de alta transmisión de la enfermedad. Los resultados de simulación obtenidos muestran que la dinámica de transmisión en humanos y mosquitos es semejante a la dinámica obtenida a partir de un modelo determinístico para una zona de alta transmisión de Malaria en África.
- El modelo planteado permite observar los efectos de variaciones ambientales y espaciales sobre la dinámica de transmisión de la Malaria. Al considerar variaciones en la cantidad de parches de agua y variaciones de temperatura, se observaron cambios en los tamaños de la población de mosquitos maduros y en las proporciones de humanos infectados y susceptibles. Incrementos en los valores de las variables ambientales conllevaron a aumentos en la cantidad de humanos infectados y a la disminución en el número de humanos susceptibles. De otro lado, se estableció que la distancia entre parches de agua y asentamientos humanos es un factor determinante en la dinámica de transmisión de la enfermedad.
- Dentro de las medidas de control consideradas, estrategias como el ITN e IRS tienen un mayor impacto sobre el control de la enfermedad. En escenarios de control con los mismos niveles de cobertura para IRS, ITN y drenaje, el ITN generó una mayor reducción en la proporción final de humanos infectados. Los resultados de simulación obtenidos en escenarios de control con ITN e IRS, también mostraron que para el mayor nivel de cobertura considerado (80 %), la aplicación continua de estas medidas conlleva prácticamente a la eliminación de la enfermedad. Adicionalmente, se observó que para estas estrategias de control el uso insecticidas con un alto grado de inhibición de alimentación y mortalidad, tienen un mayor efecto en la transmisión de la enfermedad que aquellos que tienen un alto grado de repelencia.
- Esquemas de aplicación periódicos de las estrategias de control (drenaje, ITN e IRS) conducen a efectos indeseados sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad, haciendo que durante los períodos de ausencia de control existan nuevos brotes de la enfermedad.
- La aptitud del genotipo heterocigoto es un elemento determinante en el éxito del proceso de invasión de mosquitos modificados genéticamente. En escenarios de control con mosquitos transgénicos, la proporción de humanos infectados se redujo en un 50 % en el caso en el que sólo los heterocigotos eran más aptos, se logró la eliminación de la enfermedad en el caso en que tanto homocigotos como heterocigotos eran más aptos y no hubo efecto en la transmisión de la enfermedad cuando los homocigotos eran los más aptos, ya que el proceso de invasión no fue exitoso.
- Dentro de los escenarios de control integrado considerados, la combinación de ITN con IRS y de ITN con mosquitos modificados genéticamente, tuvieron un mayor efecto en la transmisión de Malaria en humanos llevando a que tan sólo el 0.36 % y el 0.16 % de la población en estos escenarios permaneciera en el estado infectado.
- De acuerdo con los resultados obtenidos en análisis de sensibilidad local y global, las salidas del modelo (proporción final de humanos infectados y de humanos susceptibles) son sensibles a variaciones en los parámetros asociados con la efectividad del IRS e ITN, la duración del ITN y la probabilidad de transmisión del parásito de un mosquito a un humano.

5.3 Aportes Originales

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada y el trabajo presentado en este documento, el modelo desarrollado constituye una aproximación novedosa para la representación de la dinámica de la Malaria, ya que permite considerar simultáneamente variables ambientales, espaciales, aspectos biológicos del mosquito y medidas de control. Aunque estos elementos han sido considerados en estudios realizados previamente, ninguno de los trabajos reportados combina todos estos aspectos dentro de un mismo modelo. Adicionalmente, la representación del ciclo de alimentación y reproducción del mosquito, junto con la evaluación de escenarios de control asociados a la introducción de mosquitos transgénicos y a la aplicación de estrategias integradas de control, son elementos que hasta el momento no habían sido abordados desde una aproximación basada en agentes.

5.4 Trabajo Futuro

El modelo presentado en este documento constituye una herramienta valiosa para entender mejor la dinámica de la transmisión de la Malaria, considerando aspectos biológicos, ambientales y espaciales. Este modelo podría adaptarse a las condiciones de transmisión en otras zonas de incidencia de Malaria, con el fin de evaluar posibles estrategias de control bajo condiciones espaciales y ambientales específicas y seleccionar las más óptima para una determinada zona. Las condiciones ambientales y espaciales de una región en particular podrían integrarse al modelo a través de un sistema de información geográfica, cuya implementación es una de las posibilidades ofrecidas en la plataforma de simulación seleccionada. Finalmente, para lograr una representación más detallada de algunos elementos del modelo se podría profundizar sobre aspectos relacionados con elementos que intervienen en la pérdida de inmunidad en humanos, la representación de lugares de oviposición de menor extensión y la reducción gradual de los niveles de efectividad asociados a los mosquiteros tratados con insecticida (ITN) y a los insecticidas de acción residual (IRS).

Apéndice A

Herramienta de simulación del modelo

Existen diversas herramientas para la implementación y simulación de modelos basados agentes, dentro de las cuales algunas de las más usadas son: Netlogo, Repast, Mason y Swarm. Netlogo es una plataforma de programación para la simulación de modelos relacionados con fenómenos naturales y sociales [70]. Mason (Multi-Agent Simulation of Networks), por otra parte, se diseñó como una alternativa para el desarrollo de simulaciones de aplicaciones relacionadas con robótica, aprendizaje de máquina y fenómenos sociales complejos [43]. De manera semejante, Repast (Recursive Porous Agent Simulation), fue concebida inicialmente para soportar aplicaciones de las ciencias sociales. Sin embargo, la última versión de este software (Repast Symphony) permite simular aplicaciones de diversos campos tales como simulaciones de redes, aplicaciones de sistemas de información geográfica, entre otras [55]. Finalmente, Swarm es un paquete para el modelamiento y simulación de la interacción de agentes en sistemas sociales y biológicos. Swarm es considerado el precursor de Repast y en cierta medida de Netlogo. Entre las distintas herramientas de simulación enunciadas previamente, Swarm posee varias limitaciones relacionadas con la documentación disponible, la dificultad asociada al lenguaje de programación, el proceso de instalación, accesibilidad a ejemplos de modelos y soporte [61]. Por esta razón, las herramientas consideradas para el desarrollo del modelo fueron: Netlogo, Repast y Mason.

En términos generales, estas herramientas son de código abierto, fácil instalación y ofrecen buenas condiciones para el soporte y actualización del software. En particular, Netlogo y Repast, son las plataformas más empleadas en el desarrollo de modelos basados en agentes y ofrecen una alta disponibilidad de documentación, ejemplos y soporte en la comunidad académica [61]. Una de las ventajas de Netlogo sobre Repast, es la facilidad asociada al proceso de implementación de modelos, característica que se relaciona con el lenguaje de programación empleado. En Netlogo se emplea un lenguaje basado en *logo*, mientras que en Repast se usa Java como lenguaje de programación. Logo se caracteriza por ser un lenguaje en el que la sintaxis es más intuitiva para el programador y en el contexto particular de Netlogo, el lenguaje de programación incluye muchos elementos primitivos y estructuras de alto nivel que reducen el tiempo y la cantidad de comandos necesarios para implementar un modelo y ejecutar una simulación [58]. En un modelo base formulado por Robertson et al. para comparar distintos entornos de simulación, se requirieron 50 líneas de código para implementar el modelo en Netlogo, mientras que 950 líneas de código fueron necesarias para replicar este mismo modelo en Repast [61].

Arunachalam et al. propusieron un caso de estudio para evaluar características relacionadas con el diseño, implementación y ejecución de simulaciones de un determinado modelo en Netlogo, Mason y Repast [4]. Respecto a las características de diseño, en este estudio consideraron criterios como: complejidad de la estructura que representa el entorno, distribución del entorno y grado de relación entre agentes y el entorno. Netlogo se consideró como la plataforma con mejor desempeño en los aspectos mencionados previamente, excepto en la complejidad de la estructura del entorno, criterio en el que Repast ofrece las mejores posibilidades ya que permite representar el entorno bajo distintas configuraciones que incluyen espacio continuo, grilla, red, estructuras geográficas, entre otras [4].

Tabla A.1: Tiempo de ejecución del modelo de prueba en Netlogo y Repast

# pasos de tiempo	# de agentes	Tiempo de ejecución	
		Netlogo (seg)	Repast (seg)
200	1000	5.8	8.27
300	1000	7.35	11.55
300	10000	46.44	86.81

De otro lado, en relación a la implementación del modelo, Arunachalam et al. propusieron criterios de evaluación relacionados con la facilidad en la especificación del entorno, el grado de habilidad para programar y el esfuerzo requerido para crear el entorno base. Nuevamente dentro de estos criterios, Netlogo obtuvo la mejor calificación seguido de Repast y Mason [4]. Para concluir esta investigación, evaluaron el desempeño de estas plataformas en relación a la ejecución de la simulación, teniendo en cuenta criterios como la calidad de la visualización, la facilidad para cambiar propiedades del modelo y las propiedades de la vista de simulación. En este caso Repast fue considerada como la mejor plataforma, seguida por Netlogo y Mason.

Además de los criterios de evaluación de desempeño mostrados, la carga computacional asociada al tiempo de ejecución del modelo debe considerarse como un aspecto clave para la selección de la plataforma de simulación. Para evaluar este aspecto, se propuso un modelo simple, que denominaremos modelo de prueba, en el que un número de agentes recorren la grilla o entorno, siguiendo una ruta de desplazamiento específica durante una cantidad de pasos de tiempo predefinida. El modelo de prueba se implementó en Netlogo y Repast, ya que tras la revisión bibliográfica realizada estas dos plataformas ofrecen las mejores características para la implementación y simulación del modelo. En la tabla A.1 se muestran los tiempos de ejecución del modelo de prueba propuesto en estas dos plataformas. Las simulaciones fueron ejecutadas en un equipo Dell Intel Pentium Inspiron N4010.

De acuerdo con estos resultados, Netlogo tiene una mayor velocidad de ejecución y la diferencia en tiempos de ejecución entre las dos plataformas es mayor a medida que aumenta el número de agentes. Estas observaciones coinciden con los resultados presentados en una investigación desarrollada por Lytinen et al. en la que al comparar la velocidad de ejecución de un modelo en Netlogo y el modelo exportado a Repast (Relogo), concluyeron que en promedio la velocidad de ejecución del modelo en Netlogo respecto a Repast, era 20 veces mayor [44]. A partir de estos análisis y la revisión bibliográfica realizada, se seleccionó Netlogo como la plataforma para la implementación y simulación del modelo que representa la dinámica de vectores y humanos en la transmisión de Malaria.

Bibliografía

- [1] N. Alexander, M. Rodríguez, L. Pérez, and J. Caicedo. Case-control study of mosquito nets against malaria in the amazon region of colombia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73:140–148, 2005.
- [2] P. Alonso. Evaluación de estrategias de control del paludismo. Master’s thesis, Universidad de Barcelona, 1998.
- [3] L. Alphey and M. Andreasen. Review: Insect vector biology and genetics. dominant lethality and insect population control. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 121:173–178, 2002.
- [4] S. Arunachalam, R. Zalila-Wenkstern, and R. Steiner. Environment mediated multi agent simulation tools - a comparison. In *Self-Adaptive and Self-Organizing Systems Workshops*, 2008.
- [5] E. Ashlelya, R. McGreadya, S. Prouxa, and F. Nostena. Malaria: Review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 4:159–173, 2005.
- [6] M. Atkinson, Z. Su, N. Alphey, L. Alphey, P. Coleman, and L. Wein. Analyzing the control of mosquito-borne diseases by a dominant lethal genetic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104:9540–9545, 2007.
- [7] A. L. Bauer, C. Beauchemin, and A. S. Perelson. Agent-based modeling of host pathogen systems: The successes and challenges. *Information Sciences*, 179:1379–1389, 2009.
- [8] S. Blower and H. Dowlatabadi. Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission: an hiv model, as an example. *International Statistical Review*, 62:229–243, 1994.
- [9] F. Bousquet, O. Barreteau, C. Le Page, C. Mullon, and J. Weber. An environmental modelling approach: the use of multi-agents simulations. *Advances in Environmental and Ecological Modelling*, pages 113–122, 1999.
- [10] F. Bousquet and C. Le Pageb. Multi-agent simulations and ecosystem management: a review. *Ecological Modelling*, 176:313–332, 2004.
- [11] J. Breman. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64:1–11, 2001.
- [12] O. Briet, D. Hardy, and T. Smith. Importance of factors determining the effective lifetime of a mass, long-lasting, insecticidal net distribution: a sensitivity analysis. *Malaria Journal*, 11:20, 2012.
- [13] A. Brooks, O. Briet, D. Hardy, R. Steketee, and T. Smith. Simulated impact of rts,s/as01 vaccination programs in the context of changing malaria transmission. *PLoS ONE*, 7:3, 2012.
- [14] R. Carter. Transmission blocking malaria vaccines. *Vaccine*, 19:2309–2314, 2001.
- [15] M. Casals, K. Guzman, and J. Cayla. Mathematical models used in the study of infectious diseases. *Revista Española de Salud Pública*, 83:1–7, 2009.

- [16] N. Chitnis, J. Hyman, and J. Cushing. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70:1272–1296, 2008.
- [17] N. Chitnis, A. Schapira, T. Smith, and R. Steketee. Comparing the effectiveness of malaria vector-control interventions through a mathematical model. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83:230–240, 2010.
- [18] F. Collins and S. Paskewitz. Malaria: Current and future prospects for control. *Annu. Rev. Entomol.*, 40:195–219, 1995.
- [19] V. Crowell, O. Briet, D. Hardy, N. Chitnis, N. Maire, A. Di Pasquale, and T. Smith. Modelling the cost-effectiveness of mass screening and treatment for reducing plasmodium falciparum malaria burden. *Malaria Journal*, 12:4, 2013.
- [20] S. de Almeida, R. Martins Ferreira, A. Eiras, R. Obermayr, and M. Geier. Multi-agent modeling and simulation of an *Aedes aegypti* mosquito population. *Environmental Modelling & Software*, 25:1490–1507, 2010.
- [21] J. Depinay, C. Mbogo, G. Killeen, B. Knols, J. Beier, J. Carlson, J. Dushoff, P. Billingsley, H. Mwambi, J. Githure, A. Toure, and F. McKenzie. A simulation model of african anopheles ecology and population dynamics for the analysis of malaria transmission. *Malaria Journal*, 3:1–29, 2004.
- [22] H. Devillers, J. Lobry, and F. Menu. An agent-based model for predicting the prevalence of trypanosoma cruzi i and ii in their host and vector populations. *Journal of Theoretical Biology*, 255:307–315, 2008.
- [23] H. Diaz, A. Ramirez, A. Olarte, and C. Clavijo. A model for the control of malaria using genetically modified vectors. *Journal of Theoretical Biology*, 276:57–66, 2011.
- [24] K. Dietz, L. Molineaux, and A. Thomas. A malaria model tested in the african savannah. *Bull World Health Organ*, 50:347–357, 1974.
- [25] Stephen Ellner and John Guckenheimer. *Dynamic Models in Biology*. Princeton University Press, 2006.
- [26] A. Enayati and J. Hemingway. Malaria management: Past, present, and future. *The Annual Review of Entomology*, 55:569–591, 2010.
- [27] M. Enserink. What mosquitoes want: Secrets of host attraction. *American Association for the Advancement of Science*, 298:90–92, 2002.
- [28] B. Gomero. Latin hypercube sampling and partial rank correlation coefficient analysis applied to an optimal control problem. Master’s thesis, University of Tennessee, 2012.
- [29] F. Gould, K. Mogori, and Y. Huang. Genetic strategies for controlling mosquito-borne diseases. *American Science*, 94:238, 2006.
- [30] B. Greenwood. Control to elimination: implications for malaria research. *Trends Parasitology*, 24:449–454, 2008.
- [31] J. Griffin, T. Hollingsworth, L. Okell, T. Churcher, M. White, and et al. Reducing plasmodium falciparum malaria transmission in africa: A model-based evaluation of intervention strategies. *PLoS Med*, 7:1–17, 2010.
- [32] W. Gu, G. Killeen, C. Mbogo, J. Regens, J. Githure, and J. Beier. An individual-based model of plasmodium falciparum malaria transmission on the coast of kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 97:43–50, 2003.

- [33] W. Gu and R. Novak. Agent-based modelling of mosquito foraging behaviour for malaria control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103:1105–1112, 2009.
- [34] W. Gu and R. Novak. Predicting the impact of insecticide-treated bed nets on malaria transmission: the devil is in the detail. *Malaria Journal*, 8:256, 2009.
- [35] T. Hagenaars, C. Donnelly, and N. Ferguson. Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases. *Journal of Theoretical Biology*, 229:349–359, 2004.
- [36] M. Hoshen and A. Morse. A weather-driven model of malaria transmission. *Malaria Journal*, 3:32, 2004.
- [37] J. Ito, A. Ghosh, L. Moreira, E. Wimmer, and M. Jacobs-Lorena. Transgenic anopheline mosquitoes impaired in transmission of a malaria parasite. *Nature*, 417:452–455, 2002.
- [38] Dean T. Jamison. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Oxford University Press and The World Bank, 2006.
- [39] Joshua Michael Lloyd King. Malaria in the amazon: An agent-based approach to epidemiological modeling of coupled systems. Master’s thesis, University of Waterloo, 2009.
- [40] J. Koella. On the use of mathematical models of malaria transmission. *Acta Trop*, 49:1–25, 1991.
- [41] J. Koella and R. Antia. Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance. *Malaria Journal*, 2:3, 2003.
- [42] C. Linard, N. Poncon, D. Fontenille, and E. Lambin. A multi-agent simulation to assess the risk of malaria re-emergence in southern france. *Ecological Modelling*, 220:160–174, 2008.
- [43] S. Luke, C. Cioffi-Revilla, L. Panait, and K. Sullivan. Mason a new multi-agent simulation toolkit, department of computer science and center for social complexity. In *Proceedings of SwarmFest*, 2004.
- [44] S. Lytinen and S. Railsback. Agent-based simulation platforms: An updated review. In *European Meetings on Cybernetics and Systems Research*, 2011.
- [45] C.M. Macal and M.J. North. Agent-based modeling and simulation: Desktop (abms). In *Simulation Conference, 2007 Winter*, 2007.
- [46] G. Macdonald. Epidemiological basis of malaria control. *Bull World Health Organ*, 15:613–626, 1956.
- [47] R. Mandal and S. Sinha. Mathematical models of malaria - a review. *Malaria Journal*, 10:202, 2011.
- [48] S. Marino, I. Hogue, C. Ray, and D. Kirschner. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of Theoretical Biology*, 254:178–196, 2008.
- [49] M. Marrelli, C. Li, J. Rasgon, and M. Jacobs-Lorena. Transgenic malaria-resistant mosquitoes have a fitness advantage when feeding on plasmodium-infected blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104:5580–5583, 2007.
- [50] J. Marshall. The effect of gene drive on containment of transgenic mosquitoes. *Journal of Theoretical Biology*, 258:250–265, 2009.
- [51] A. Le Menach, F. McKenzie, A. Flahault, and D. Smith. The unexpected importance of mosquito oviposition behaviour for malaria: non-productive larval habitats can be sources for malaria transmission. *Malaria Journal*, 4:1–23, 2005.
- [52] G. Muller, P. Grebaut, and J. Gouteux. An agent-based model of sleeping sickness: simulation trials of a forest focus in southern cameroon. *Comptes Rendus Biologies*, 327:1–11, 2004.

- [53] A. Nayar. Malaria vaccine enters phase iii clinical trials. *Nature*, 459:627, 2009.
- [54] G. Ngwa and W. Shu. A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito populations. *Math Comput Model*, 32:747–763, 2000.
- [55] M. North, E. Tatara, N. Collier, and J. Ozik. Visual agent-based model development with repast symphony. In *Agent 2007 Conference on Complex Interaction and Social Emergence*, 2007.
- [56] F. Okumu and S. Moore. Combining indoor residual spraying and insecticide-treated nets for malaria control in africa: a review of possible outcomes and an outline of suggestions for the future. *Malaria Journal*, 10:208, 2011.
- [57] P. Parham and E. Michael. Modeling the effects of weather and climate change on malaria transmission. *Environmental Health Perspective*, 118:620–626, 2010.
- [58] S. Railsback, S. Lytinen, and S. Jackson. Agent-based simulation platforms:review and development recommendations. *Transactions of the Society for Modeling and Simulation International*, 82:609–623, 2006.
- [59] A. Ramirez. Modelamiento y simulación de la dinámica epidemiológica de la malaria para la evaluación de estrategias de control de los vectores. Master’s thesis, Universidad Nacional de Colombia, 2010.
- [60] M. Reddy, H. Overgaard, S. Abaga, V. Reddy, A. Caccone, A. Kizewski, and M. Slotman. Outdoor host seeking behaviour of anopheles gambiae mosquitoes following initiation of malaria vector control on bioko island, equatorial guinea. *Malaria Journal*, 10:184–194, 2011.
- [61] D. Robertson. Agent-based modeling toolkits netlogo, repast, and swarm. *Academy of Management Learning and Education*, 4:524–527, 2005.
- [62] A. Ross, N. Maire, E. Sicur, T. Smith, and L. Conteh. Determinants of the cost-effectiveness of intermittent preventive treatment for malaria in infants and children. *PLoS ONE*, 6:1–12, 2011.
- [63] Daniel Ruiz, Germán Poveda, Iván Vélez, Martha Quiñones, Guillermo Rúa, Luz Velásquez, and Juan Zuluaga. Modelling entomological-climatic interactions of plasmodium falciparum malaria transmission in two colombian endemic-regions: contributions to a national malaria early warning system. *Malaria Journal*, 5:66, 2006.
- [64] D. Smith, K. Battle, S. Hay, C. Barker, T. Scott, and F. McKenzie. Ross, macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathogens*, 8:1–28, 2012.
- [65] E. Stuckey, J. Stevenson, M. Cooke, C. Owaga, E. Marube, G. Oando, D. Hardy, C. Drakeley, T. Smith, J. Cox, and N. Chitnis. Simulation of malaria epidemiology and control in the highlands of western kenya. *Malaria Journal*, 11:357, 2012.
- [66] R. Taylor. Interpretation of the correlation coefficient: A basic review. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 6:35–39, 1990.
- [67] J. Trape. The public health impact of chloroquine resistance in africa. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64:12–17, 2001.
- [68] WHO. World malaria report 2010, chapter 4, vector control. Technical report, Wold Health Organization, 2010.
- [69] WHO. World malaria report 2012, fact sheet. Technical report, World Health Organization, 2012.
- [70] U. Wilensky. *NetLogo 4.1.2 User Manual*. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL, 1999.

- [71] L. Yakob, R. Dunning, and G. Yan. Indoor residual spray and insecticide-treated bednets for malaria control: theoretical synergisms and antagonisms. *Journal of the Royal Society*, 8:799–806, 2011.
- [72] H. Yang and M. Ferreira. Assessing the effects of global warming and local social and economic conditions on the malaria transmission. *Revista de Saude Publica*, 34:214–222, 2000.

